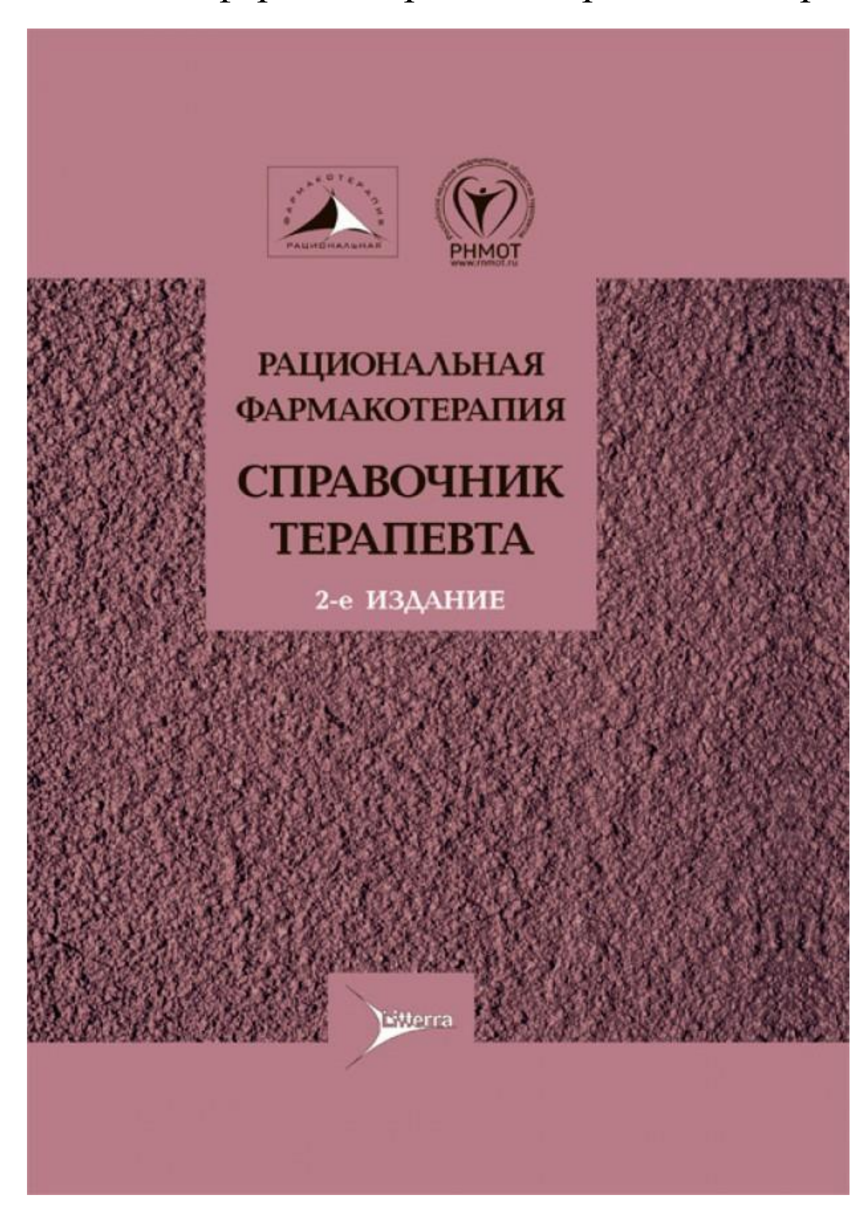
Рациональная фармакотерапия. Справочник терапевта



Рациональная фармакотерапия. Справочник терапевта: руководство для практикующих врачей / под ред. А. И. Мартынова, В. Н. Лариной. - 2-изд. - Москва: Литтерра, 2021. - (Серия "Рациональная фармакотерапия"). - ISBN 978-5-4235-0352-9.

Аннотация

Во 2-м издании руководства отражены актуальные вопросы, касающиеся этиологии, классификации и клинических проявлений конкретных нозологических форм. Рассмотрены практические рекомендации относительно клинической, лабораторной и инструментальной диагностики наиболее распространенных заболеваний на догоспитальном этапе.

Значительный акцент сделан на разделах, посвященных медикаментозному лечению. Успехи практической медицины последних лет во многом связаны с появлением в медицинской практике инновационных лекарственных препаратов, которые расширяют ее возможности и позволяют индивидуализировать лечение. Структурированная информация, изложенная в виде таблиц и алгоритмов, облегчит рациональный выбор лекарственных средств и выбор тактики лечения пациентов на амбулаторном этапе.

Руководство отличает фундаментальный подход ко многим заболеваниям, а несомненное его достоинство - внимание к разнообразным нозологиям с учетом современных данных доказательной медицины. Оно не имеет отечественных аналогов, носит прикладной характер и является уникальным изданием, которое будет востребовано в профессиональной деятельности.

Книга рассчитана на широкий круг специалистов первичного звена здравоохранения: врачей-терапевтов, врачей общей практики, а также представляет интерес для врачей других специальностей, ординаторов и аспирантов медицинских высших учебных заведений, которые хотят расширить свое понимание научно-практических традиций отечественной клинической медицины.

ОГЛАВЛЕНИЕ

Участники издания

ГЛАВНЫЕ РЕДАКТОРЫ

Мартынов Анатолий Иванович - д-р мед. наук, акад. РАН, проф. кафедры госпитальной терапии № 1 ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, президент Российского научного медицинского общества терапевтов (РНМОТ), лауреат премии Совета Министров СССР, заслуженный врач РСФСР, заслуженный деятель науки РФ

Ларина Вера Николаевна - д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

РЕЦЕНЗЕНТЫ

Кузнецова Ольга Юрьевна - д-р мед. наук, проф., заслуженный работник высшей школы РФ, зав. кафедрой семейной медицины ФГБОУ ВО «Северо-западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Лазебник Леонид Борисович - д-р мед. наук, проф., профессор кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Московский государственный медицинский стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России

АВТОРСКИЙ КОЛЛЕКТИВ

Абельдяев Дмитрий Витальевич - канд. мед. наук, научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории ревматических заболеваний кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Аксенова Ангелина Васильевна - д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Андрияшкина Дарья Юрьевна - канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Аничков Дмитрий Александрович - канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Артамонова Надежда Геннадьевна - ассистент кафедры клинической фармакологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Артюшкин Сергей Анатольевич - д-р мед. наук, проф., проректор по учебной работе, зав. кафедрой оториноларингологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Ахматова Фатима Даутовна - канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский ньациональный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Бабадаева Наталья Марковна - канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский Национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава

России, зав. Московским городским ревматологическим центром ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н.И. Пирогова» Департамента здравоохранения г Москвы Бурова Светлана Васильевна - канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Вартанян Елена Алексеевна - канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России Воробьева Ольга Владимировна - д-р мед. наук, проф., профессор кафедры нервных болезней Института профессионального образования ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет)

Гайдина Татьяна Анатольевна - канд. мед. наук, доцент кафедры дерматовенерологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Герасимова Ольга Сергеевна - ассистент кафедры клинической фармакологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Головко Милада Геннадиевна - канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Грицкевич Елена Юрьевна - ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Данилычева Инна Владимировна - канд. мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения «Аллергология и иммунотерапия» ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства

Дворников Антон Сергеевич - д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой дерматовенерологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Демидова Наталья Александровна - канд. мед. наук, ассистент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
Демидова Татьяна Юльевна - д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Елисютина Ольга Гурьевна - д-р мед. наук, старший научный сотрудник отделения «Аллергология и иммунопатология кожи» ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства

Еремина Наталья Викторовна - д-р мед. наук, проф., профессор кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Еремина Светлана Сергеевна - ассистент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Зайдиева Янсият Зайдилаевна - д-р мед. наук, проф., руководитель отделения гинекологической эндокринологии ГБУЗ Московской области «Московский областной научно-исследовательский институт акушерства и гинекологии», заслуженный врач Республики Дагестан

Зуйкова Анна Александровна - д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Казакова Татьяна Вячеславовна - канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Каленова Ирина Евгеньевна - д-р мед. наук, доцент, доцент кафедры неврологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ

Карабененко Александр Александрович - д-р мед. наук, проф., действительный член Российской академии медико-технических наук, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, заслуженный врач РФ

Карпова Нина Юрьевна - д-р мед. наук, проф., профессор кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Киселевич Ольга Константиновна - канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры фтизиатрии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Кишкович Юлия Сергеевна - ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Клименко Алеся Александровна - канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Кожокару Анжела Борисовна - канд. мед. наук, доцент кафедры неврологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, зав. лабораторией клинической нейрофизиологии ФГБУ «Государственный научный центр Российской Федерации - Федеральный медицинский биофизический центр им. А.И. Бурназяна»

Кокорин Валентин Александрович - канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии № 1 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Кондрашов Артем Александрович - ассистент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Котова Юлия Александровна - канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Кочмарева Елена Анатольевна - канд. мед. наук, врач-кардиолог отделения кардио-реанимации ГБУЗ «Городская клиническая больница № 15 им. О.М. Филатова» Департамента здравоохранения г. Москвы

Крылова Наталья Сергеевна - канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры общей терапии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Кудина Екатерина Владимировна - канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Курбачева Оксана Михайловна - д-р мед. наук, проф., зав. отделением «Бронхиальная астма» ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства

Ларина Вера Николаевна - д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Ларин Владимир Геннадьевич - канд. мед. наук, доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
Латышева Татьяна Васильевна - д-р мед. наук, проф., зав. отделением «Иммунопатологии» ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства

Логинова Татьяна Константиновна - д-р мед. наук, проф., профессор кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Лышова Ольга Викторовна - д-р мед. наук, проф., профессор кафедры факультетской терапии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России

Маслова Мария Юрьевна - ассистент кафедры общей терапии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Мелехов Александр Всеволодович - д-р мед. наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Михайлусова Марина Петровна - канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Модестова Анна Владимировна - канд. мед. наук, доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Мурадянц Анаида Арсентьевна - канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
Мясникова Татьяна Николаевна - канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения «Иммунопатология» ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства

Никитин Игорь Геннадиевич - д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Никифоров Владимир Владимирович - д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Новикова Анна Владимировна - ассистент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Павлова Ксения Сергеевна - канд. мед. наук, старший научный сотрудник отделения «Бронхиальная астма» ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства

Потешкина Наталия Георгиевна - д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой общей терапии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Правдюк Наталья Григорьевна - канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Пузенко Дмитрий Владимирович - канд. мед. наук, и. о. зав. кафедрой сердечно-сосудистой хирургии ФДПО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Путилина Марина Викторовна - д-р мед. наук, проф., профессор кафедры клинической фармакологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Рашид Михаил Акрамович - канд. мед. наук, врач-терапевт ГБУЗ «Городская клиническая онкологическая больница № 1» Департамента здравоохранения г. Москвы

Резник Елена Владимировна - д-р мед. наук, доцент, профессор кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Рязанцев Сергей Валентинович - д-р мед. наук, проф., заместитель директора по научной работе ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт уха, горла, носа и речи» Минздрава России

Самородская Ирина Владимировна - д-р мед. наук, проф., главный научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России

Сванадзе Анна Мурадовна - канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры общей терапии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Селиванов Анатолий Иванович - канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры госпитальной терапии № 2 лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России
Селиванова Галина Борисовна - д-р мед. наук, проф., профессор кафедры общей терапии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Сетдикова Наиля Харисовна - д-р мед. наук, ведущий научный сотрудник отделения «Иммунопатология» ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства

Скрипкина Полина Александровна - канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры дерматовенерологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Скуридина Дарья Викторовна - ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Соловьев Сергей Серафимович - канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Старинская Мария Александровна - канд. мед. наук, младший научный сотрудник лаборатории демографических аспектов здоровья населения ФГБОУ «Национальный медицинский исследовательский центр терапии и профилактической медицины» Минздрава России

Стаханов Владимир Анатольевич - д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой фтизиатрии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Страхова Наталия Викторовна - канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры поликлинической терапии ФГБОУ ВО «Воронежский государственный медицинский университет им. Н.Н. Бурденко» Минздрава России
Теплова Наталья Вадимовна - д-р мед. наук, доцент, зав. кафедрой клинической фармакологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Тимофеева Анна Вячеславовна - канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры терапии и полиморбидной патологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России

Тимофеев Виталий Тимофеевич - д-р мед. наук, главный научный сотрудник научно-исследовательской лаборатории ревматических заболеваний кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Титова Виктория Викторовна - ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Ткачева Вера Николаевна - канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Трошина Анастасия Александровна - канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры общей терапии факультета дополнительного профессионального образования ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Устинская Софья Андреевна - ассистент кафедры неврологии ФГБУ ДПО «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, врач-невролог ФГБУ «Клиническая больница № 1» (Волынская) Управления делами Президента РФ

Ушанова Фатима Омариевна - ассистент кафедры эндокринологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Феденко Елена Сергеевна - д-р мед. наук, проф., зав. отделением «Аллергология и иммунопатология кожи» ФГБУ «Государственный научный центр «Институт иммунологии» Федерального медико-биологического агентства

Чернобровкина Татьяна Яковлевна - канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Чипигина Наталья Семеновна - канд. мед. наук, доцент, доцент кафедры факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Шаринова Ирина Анатольевна - канд. мед. наук, врач анестезиолог-реаниматолог отделения анестезиологии и реанимации с палатами интенсивной терапии ФГБУ «Федеральный центр мозга и нейротехнологий» Федерального медико-биологического агентства

Шостак Надежда Александровна - д-р мед. наук, проф., зав. кафедрой факультетской терапии им. акад. А.И. Нестерова лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Янковская Янина Дмитриевна - ассистент кафедры инфекционных болезней и эпидемиологии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Янов Юрий Константинович - д-р мед. наук, проф., акад. РАН, профессор кафедры оториноларингологии ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова» Минздрава России

Список сокращений и условных обозначений

♠ - торговое название лекарственного средства и/или фармацевтическая субстанция

ρ - лекарственное средство не зарегистрировано в Российской Федерации

¤ - лекарственное средство в Российской Федерации аннулировано, или срок его регистрации истек

β-АБ - β-адреноблокаторы

ААП - антиаритмические препараты

АБП - алкогольная болезнь печени

АБТ - антибиотикотерапия

АВ - атриовентрикулярный

АВК - антагонисты витамина К

АВУРТ - АВ-узловая реципрокная тахикардия

АГ - артериальная гипертензия

АГП - антигистаминные препараты

АД - артериальное давление

АИГ - аутоиммунный гепатит

АКШ - аортокоронарное шунтирование

АЛП - антилейкотриеновый препарат

АК - аортальный клапан

АЛТ - аланинаминотрансфераза

АМКР - антагонисты минералокортикоидных рецепторов

АМП - антимикробные препараты

АНФ - антинуклеарный фактор

АПФ - ангиотензинпревращающий фермент

АР - аллергический ринит

АРА - антагонисты рецепторов ангиотензина

АРНИ - антагонист рецепторов ангиотензина и неприлизина

АРС - альдостерон-рениновое соотношение

АС - аортальный стеноз

АСИТ - аллергенспецифическая иммунотерапия

АСЛО - антистрептолизин-О

АСТ - аспартатаминотрансаминаза

АТ - антитела

АтД - атопический дерматит

АТФ - аденозинтрифосфат

аФЛ - антифосфолипидные антитела

АФС - антифосфолипидный синдром

АЦЦП - антитела к циклическому цитруллинированному пептиду

АЧТВ - активированное частичное тромбопластиновое время

АШ - анафилактический шок

БА - бронхиальная астма

ББ - β-блокаторы

БГСА - β-гемолитический стрептококк группы А

БКК - блокаторы кальциевых каналов

БМИ - болезнь минимальных изменений

БПВП - базисные противовоспалительные препараты

БРА - блокаторы рецепторов ангиотензина

ВАШ - визуальная аналоговая шкала

ВВИГ - внутривенный иммуноглобулин

ВГЧ - вирус герпеса человека
ВИЧ - вирус иммунодефицита человека

ВМГ - внутримозговая гематома

ВМП - верхние мочевыводящие пути

ВМС - вазомоторные симптомы

ВН - волчаночный нефрит

ВОЗ - Всемирная организация здравоохранения

ВП - внебольничная пневмония

ВПГ - вирус простого герпеса

ВПГ-1 - вирус простого герпеса 1-го типа

ВПГ-2 - вирус простого герпеса 2-го типа

ВСС - внезапная сердечная смерть

ВТЭ - венозная тромбоэмболия

ВЭБ - вирус Эпштейна-Барр

ГА - гепатит А

ГВ - гепатит В

ГАМК - γ-аминомасляная кислота

ГБ - головная боль

ГБН - головная боль напряжения

ГГТ - γ-глутамилтрансфераза

ГГТП - γ-глутамилтранспептидаза

ГИБП - генно-инженерные базисные препараты

ГК - глюкокортикоид

ГКМП - гипертрофическая кардиомиопатия

ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка ГМГ-КоА-редуктаза

- гидрокси-3-метилглютарил-кофермент А редуктазы

ГПП-1 - глюкагоноподобный пептид-1

ГСД - гестационный сахарный диабет

ГТР - генерализованное тревожное расстройство

ГУ - гиперурикемия

ГУТ - гипоурикемическая терапия

ГЭР - гастроэзофагеальный рефлюкс

ГЭРБ - гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

ДАД - диастолическое артериальное давление

ДАИ - дозированный аэрозольный ингалятор

ДВС - диссеминированное внутрисосудистое свертывание

ДДАХ - длительно действующие антихолинергики

ДДБА - длительно действующие β_2-агонисты

ДПК - двенадцатиперстная кишка

ДКМП - дилатационная кардиомиопатия

ДЛТ - дистанционная литотрипсия

ДМАД - домашнее мониторирование артериального давления

ДН - дыхательная недостаточность

ДНК - дезоксирибонуклеиновая кислота

ДП - дыхательные пути

ДПИ - дозированный порошковый ингалятор

дсДНК - двуспиральная дезоксирибонуклеиновая кислота

ДТЗ - диффузный токсический зоб

ДЭРА - двухэнергетическая рентгеновская абсорбциометрия

ЖДА - железодефицитная анемия
ЖКБ - желчнокаменная болезнь

ЖКТ - желудочно-кишечный тракт

ЖП - желчный пузырь

ЖТ - желудочковая тахикардия

ЖЭС - желудочковая экстрасистолия

ИАПФ - ингибитор ангиотензинпревращающего фермента

ИБС - ишемическая болезнь сердца

ИГК - ингаляционный глюкокортикоид

иДПП-4 - ингибиторы дипептидилпептидазы IV

ИКД - имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор

ИЛ - интерлейкин

ИМ - инфаркт миокарда

ИМТ - индекс массы тела

иНГЛТ-2 - ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров 2-го типа

ИПП - ингибиторы протонной помпы

ИППП - инфекции, передаваемые половым путем

ИР - инсулинорезистентность

ИФА - иммуноферментный анализ

иФНОα - ингибитор фактора некроза опухоли α

ИЭ - инфекционный эндокардит

КА - коронарная артерия

КАХП - короткодействующий антихолинергический препарат

КГБ - кластерная головная боль

КДБА - β_2-агонисты короткого действия

КДР - конечный диастолический размер

КИЗ - кабинет инфекционных заболеваний

КК - клиренс креатинина

КМП - кардиомиопатия

КП - констриктивный перикардит

КПС - клапанный порок сердца

КР - кардиореабилитация

КТ - компьютерная томография

КТВР - компьютерная томография высокого разрешения

КФК - креатинфосфокиназа

КШ - коронарное шунтирование

ЛАГ - легочная артериальная гипертензия

ЛГ - легочная гипертензия

ЛГИ - легочная гиперинфляция

ЛДГ - лактатдегидрогеназа

ЛЖ - левый желудочек

ЛИГБ - лекарственно-индуцированная (абузусная) головная боль ЛОР (от Larynx, Otos, Rhinos)

- имеющий отношение к зеву/гортани, уху и носу

ЛП - левое предсердие

ЛПВП - липопротеины высокой плотности

ЛПНП - липопротеины низкой плотности

ЛПОНП - липопротеины очень низкой плотности

ЛС - лекарственное средство

ЛТИ - латентная туберкулезная инфекция

МАО - моноаминоксидаза

МБПГН - мембранопролиферативный гломерулонефрит
МБТ - микобактерии туберкулеза

МГТ - менопаузальная гормональная терапия

МЗПГН - мезангиопролиферативный гломерулонефрит

МК - митральный клапан

МКБ - мочекаменная болезнь

МКБ-10 - Международная классификация болезней 10-го пересмотра

МКГБ - Международная классификация расстройств, сопровождающихся головной болью

МКК - малый круг кровообращения

МЛУ - множественная лекарственная устойчивость

МН - мембранозная нефропатия

МНО - международное нормализованное отношение

МПК - минеральная плотность кости

МР - митральная регургитация

МРПХГ - мультиспиральная ретроградная панкреатохолангиография

МРТ - магнитно-резонансная томография

МС - митральный стеноз

МСКТ - мультиспиральная компьютерная томография

МУН - моноурат натрия

НАЖБП - неалкогольная жировая болезнь печени

НАСГ - неалкогольный стеатогепатит

НБ - нервная булимия

НГН - нарушенная гликемия натощак

НДП - нижние дыхательные пути

НЖТ - наджелудочковая тахикардия

НЖЭС - наджелудочковая экстрасистолия

НМГ - низкомолекулярный гепарин

НОАК - новые оральные антикоагулянты

НПВП - нестероидные противовоспалительные препараты

НР - нарушение ритма

НС - нефротический синдром

НТГ - нарушение толерантности к глюкозе

НУП - натрийуретический пептид

ОА - остеоартрит

ОБ - острый бронхит

ОГ - опоясывающий герпес

ОКИ - острая кишечная инфекция

ОКС - острый коронарный синдром

ОНМК - острое нарушение мозгового кровообращения

ОНП - околоносовые пазухи

ОП - острый перикардит

ОРВИ - острая респираторная вирусная инфекция

ОРСИ - острая респираторная стрептококковая инфекция

ОС - острый синусит

ОСН - острая сердечная недостаточность

ОСО - острый средний отит

ОТ - окружность талии

ОФВ$_1$ - объем форсированного выдоха за первую секунду

ОХС - общий холестерин сыворотки

ПА - почечная артерия
ПВ - протромбиновое время

ПГ - параганглиома

ПГА - первичный гиперальдостеронизм

ПГТТ - пероральный глюкозотолерантный тест

ПЖ - правый желудочек

ПНЛ - перкутанная нефролитотомия

ПНМК - преходящее нарушение мозгового кровообращения

ПОМ - поражение органов-мишеней

ПОРТ - пароксизмальная ортодромная реципрокная тахикардия

ПОТ - противоопухолевая терапия

ПП - правое предсердие

ППКМП - перипартальная кардиомиопатия

ПсА - псориатический артрит

ПСВ - пиковая скорость выдоха

ПСМ - производные сульфонилмочевины

ПСП - пероральные сахароснижающие препараты

ПСХ - первичный склерозирующий холангит

ПТГ - паратиреоидный гормон

ПТИ - пищевая токсикоинфекция

ПУ - протеинурия

ПЦР - полимеразная цепная реакция

ПЭП - противоэпилептический препарат

РА - ревматоидный артрит

РААС - ренин-ангиотензин-альдостероновая система

РАС - ренин-ангиотензиновая система

РБС - ревматическая болезнь сердца

РеА - реактивный артрит

РИ - рандомизированное исследование

РКИ - рандомизированное клиническое исследование

РКМП - рестриктивная кардиомиопатия

РЛ - ревматическая лихорадка

РНГА - реакция непрямой гемагглютинации

РНК - рибонуклеиновая кислота

РПП - расстройства пищевого поведения

РСК - реакция связывания комплемента

рТТГ - рецептор тиреотропного гормона

РФ - ревматоидный фактор

РЧА - радиочастотная аблация

САД - систолическое артериальное давление

САК - субарахноидальное кровоизлияние

$свT_4$ - свободный тироксин

СГК - системные глюкокортикоиды

СД - сахарный диабет

СДЛА - систолическое давление в легочной артерии

СИБР - синдром избыточного бактериального роста

СИОЗС - селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СИОЗСН - селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

СКВ - системная красная волчанка
СКФ - скорость клубочковой фильтрации

СМАД - суточное мониторирование артериального давления

СН - сердечная недостаточность

СО - слизистая оболочка

СОЭ - скорость оседания эритроцитов

СПИД - синдром приобретенного иммунодефицита

СПОТ - синдром постуральной тахикардии

СРБ - С-реактивный белок

СРК - синдром раздраженной кишки

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

СХМ - суточное мониторирование электрокардиограммы по Холтеру

T_3 - трийодтиронин

T_4 - тироксин

ТГ - триглицериды

ТГК - топический глюкокортикоид

ТИА - транзиторная ишемическая атака

ТИАК - транскатетерная имплантация аортального клапана

ТК - трикуспидальный клапан

ТП - трепетание предсердий

ТР - трикуспидальная регургитация

ТС - трикуспидальный стеноз

ТТГ - тиреотропный гормон

ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии

УГК - урогенитальный кандидоз

УГХ - урогенитальный хламидиоз

УЗИ - ультразвуковое исследование

УИ - ударный индекс

УРС - уретерореноскопия

ФВ - фракция выброса

ФГИР - функциональные гастроинтестинальные расстройства

ФЖ - фибрилляция желудочков

ФК - функциональный класс

ФНО - фактор некроза опухоли

ФП - фибрилляция предсердий

ФСГС - фокально-сегментарный гломерулосклероз

ФХЦ - феохромоцитома

ХАИТ - хронический аутоиммунный тиреоидит

ХБП - хроническая болезнь почек

ХГ - хронический гастрит

ХГН - хронический гломерулонефрит

ХИМ - хроническая ишемия мозга

ХЛС - хроническое легочное сердце

ХОБЛ - хроническая обструктивная болезнь легких

ХП - хронический панкреатит

ХПАК - хирургическое протезирование аортального клапана

ХПН - хроническая почечная недостаточность

ХС - холестерин

ХСН - хроническая сердечная недостаточность

ХСНнФВ - хроническая сердечная недостаточность с низкой фракцией выброса

ХТЛГ - хроническая тромбоэмболическая легочная гипертензия

ЦМВ - цитомегаловирус

ЦНС - центральная нервная система

ЦОГ - циклооксигеназа

ЦП - цирроз печени

ЧД - частота дыхания

ЧДД - частота дыхательных движений

ЧКВ - чрескатетерное вмешательство

ЧМК - чрескатетерная митральная комиссуротомия

ЧПЭС - чреспищеводная электростимуляция предсердий

ЧПЭхоКГ - чреспищеводная эхокардиография

ЧСС - частота сердечных сокращений

ШЛУ - широкая лекарственная устойчивость

ЩЖ - щитовидная железа

ЩФ - щелочная фосфатаза

ЭГДС - эзофагогастродуоденоскопия

ЭИТ - электроимпульсная терапия

ЭКГ - электрокардиограмма

ЭКС - электрокардиостимулятор

ЭПРО - эффективная площадь отверстия регургитации

ЭРХПГ - эндоскопическая ретроградная холангиопанкреатография

ЭС - эпилептический статус

ЭУЗИ - эндоскопическое ультразвуковое исследование

ЭхоКГ - эхокардиография

ЭЭГ - электроэнцефалография

ЯБ - язвенная болезнь

АСС - Американская коллегия кардиологов

ACR (American College of Rheumatology)

- Американская коллегия ревматологов

АНА - Американская ассоциация сердца

AMA (Anti-Mitochondrial Antibody)

- антимитохондриальные антитела ANA (Anti-Nuclear Antibody)

- антинуклеарные антитела BASDAI (Bath AS Disease Activity Index)

- Басовский индекс активности анкилозирующего спондилита BNP (B-type Natriuretic Peptide)

- мозговой натрийуретический пептид

CAT (COPD Assessment Test)

- тест для оценки ХОБЛ

CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration)

- Сотрудничество в области эпидемиологии хронических заболеваний почек

CW - постоянно-волновая допплерография

DAS (Disease Activity Score)

- оценка активности заболевания

ESC - Европейское общество кардиологов

EULAR - Европейская антиревматическая лига

FeNO - оксид азота в выдыхаемом воздухе

FRAX (fracture risk assessment tool)

- алгоритм оценки индивидуальной 10-летней вероятности переломов
GINA - Глобальная инициатива по бронхиальной астме
HACEK - грамотрицательные бактерии *(Haemophilus, Aggregatibacter, Cardiobacterium, Eikenella, Kingella)*

HbA_{1c} - гликозилированный гемоглобин

HBV (Hepatitis B Virus) - вирус гепатита В

HCV (Hepatitis C Virus)

- вирус гепатита C

HDV (Hepatitis D Virus)

- вирус гепатита D HLA (Human Leukocyte Antigens)

- лейкоцитарные антигены (главного комплекса гистосовместимости) человека

Ig - иммуноглобулин

IgA - иммуноглобулин класса A

IgE - иммуноглобулин класса E

IgG - иммуноглобулин класса G

IgM - иммуноглобулин класса M

ILAE (International League Against Epilepsy)

- Международная лига по борьбе с эпилепсией LT - левотироксин

MCH - среднее содержание гемоглобина в эритроцитах

MCHC - средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах

MCV - средний объем эритроцитов

NF-кB - ядерный фактор каппа би

NT-proBNP (N-Terminal pro-B-type Natriuretic Peptide)

- термальный мозговой натрийуретический пропептид

NYHA - Нью-Йоркская Ассоциация сердца

$PaCO_2$ - напряжение углекислого газа в артериальной крови

PaO_2 - содержание кислорода в артериальной крови

PCSK9 - пропротеин конвертаза субтилизин/кексин типа 9

PESI (Pulmonary Embolism Severity Index)

- индекс тяжести тромбоэмболии легочной артерии

RANKL - лиганд рецептора ядерного фактора каппа-бета

SaO_2 - насыщение крови кислородом

SLEDAI (Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index) - индекс активности заболевания системной красной волчанкой

SpO_2 - насыщение периферической крови кислородом

Th - Т-лимфоцит хелпер

VZV (Varicella Zoster Virus) - вирус ветряной оспы

WPW - синдром Wolff-Parkinson-White

Предисловие

Обновленное издание книги «Рациональная фармакотерапия. Справочник терапевта», подготовленное коллективом сотрудников разных медицинских вузов и учреждений нашей страны, во многом отличается от предыдущей версии, которая вышла в 2010 г.

За этот период произошли существенные изменения в области фармакотерапии многих заболеваний и появились данные о физиологических, биохимических, физико-химических основах действия и взаимодействиях лекарственных препаратов.

Настоящее издание дополнено сведениями о большом количестве новых лекарственных препаратов, апробированных и разрешенных к применению в последние годы.

Кардинальные перемены, происходящие в настоящее время в системе здравоохранения нашей страны, направлены на повышение значимости амбулаторно-поликлиниче-ского звена в оказании квалифицированной медицинской помощи населению.

Подавляющее число людей нашей страны наблюдаются и лечатся в условиях первичного звена здравоохранения, что требует высокого профессионализма врачей, поскольку от этого во многом зависят состояние медицинской помощи и здоровье населения. В связи с этим ведущая роль в проведении эффективного немедикаментозного и медикаментозного лечения принадлежит врачу-терапевту и врачу общей практики.

В руководстве нашли отражение актуальные вопросы, касающиеся этиологии, классификации и клинической картины многих заболеваний. Именно эти аспекты являются наиболее важными при выборе тактики ведения амбулаторных пациентов.

В краткой форме освещены вопросы эпидемиологии и патогенеза наиболее часто встречающихся заболеваний. Изложены практические рекомендации относительно клинической, лабораторной и инструментальной диагностики внутренних болезней.

В соответствии с современными достижениями медицинской науки и основными позициями доказательной медицины в книге представлен материал по лечению многих заболеваний, что даст возможность докторам быстро ориентироваться в подходах к ведению пациентов на амбулаторном этапе.
К научным приоритетам относится раздел, посвященный доказательной медицине и рациональной фармакотерапии.

Учитывая, что врачи-терапевты догоспитального этапа в современных условиях ограничены временными рамками при осмотре пациентов и оформлении медицинской документации, сведения, изложенные в виде таблиц, схем и алгоритмов, помогут быстро принять решение и облегчат рациональный индивидуальный выбор лекарственных средств и тактики лечения.

Подготовленное руководство позволит докторам получить значительный объем информации, необходимой в рутинной деятельности в условиях первичного звена здравоохранения.

Справочник написан в классическом стиле, структурирован, включает введение, 20 глав, список литературы. Материал изложен последовательно и просто, что облегчает восприятие информации. Обоснованность и достоверность приведенных сведений подтверждаются тщательным анализом достаточного количества отечественной и зарубежной литературы и использованием принципов доказательной медицины, выполненных на высоком профессиональном уровне.

О важности и актуальности книги свидетельствуют высокая заболеваемость, неблагоприятный прогноз многих обсуждаемых заболеваний и необходимость своевременного эффективного, а нередко - и индивидуального подхода к лечению пациентов.

Издание может эффективно использоваться в клинической практике не только врачей-терапевтов, врачей общей практики первичного звена здравоохранения, но и врачей других специальностей.

С уважением, Вера Николаевна Ларина

главный редактор, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой поликлинической терапии лечебного факультета ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России

Доказательная медицина и рациональная фармакотерапия

Столетиями врачи лечили пациентов, основываясь на традициях, передаваемых из поколения в поколение, теоретических предположениях о механизмах развития болезни и механизме воздействия на болезнь лечебных вмешательств, приходили к выводу об эффективности лечения на основании наблюдения за пациентами во время лечения.

Трудно назвать специалистов, стоявших у истоков доказательной медицины. Многие считают основоположником английского гинеколога Арчибальда Кокрейна (A. Cochrane). Еще будучи студентом, в 1938 г. он прошел по улицам Лондона с плакатом «все эффективные методы лечения должны быть бесплатными». Однако T. Гриндальх (2004) приводит пример, который свидетельствует о стремлении людей к доказательствам в более ранние эпохи. Римский император Фредерик II (1192-1250) провел следующее клиническое испытание. Двух рыцарей накормили, после чего одного отправили охотиться, а другого - спать. Через несколько часов король умертвил обоих и изучил содержимое их пищеварительного тракта. В 1990 г. канадскими учеными был предложен термин «доказательная медицина» (evidence-based medicine), отражающий принцип подготовки и принятия решений на основе системного анализа и доказанных фактов (Sackett D.L., 1991). Процесс получения доказательств эффективности отдельных методов лечения шел медленно, и спустя десятилетия существовали значительные проблемы в понимании методологических терминов и основных аспектов доказательной медицины. В проведенном на базе университетской клиники Дании исследовании R.S. Oliveri и соавт. (2004) выявили, что только 5% врачей могли объяснить значение всех используемых в доказательной медицине терминов, 51% врачей знали, что такое Кокрановская библиотека, но только 9% пользовались ею постоянно.
Существует несколько определений доказательной медицины.

Это новая технология сбора, анализа, синтеза и использования медицинской информации, позволяющей принимать оптимальные клинические решения.

Это сознательное, четкое и беспристрастное использование лучших из имеющихся доказанных сведений для принятия решений о помощи конкретным больным.

Это усиление традиционных навыков клинициста в диагностике, лечении, профилактике и других

областях путем систематического формулирования вопросов и применения математических оценок вероятности и риска.

Следует сразу сказать, что термины «отсутствие доказательств», «не доказано» или «имеется недостаточно доказательств» неравнозначны терминам «доказано отсутствие эффекта» или «доказано отсутствие преимуществ», «доказано, что лечение одним методом хуже, чем другим». Формулировка «не доказано» может свидетельствовать о недостаточной изученности проблемы и целесообразности организации более крупных исследований или требующих использования других методик сбора информации и проведения статистического анализа. В процессе принятия решений врачи использовали и продолжают использовать собственные знания и опыт, мнение авторитетных ученых, данные руководств, учебников, периодических медицинских журналов, знание патофизиологических принципов развития заболеваний, сложившиеся традиционные подходы к диагностике, лечению, организации медицинской помощи в целом. И так уж сложилось, что информационная поддержка не всегда играет решающую роль в принятии решений.

На сегодняшний день, несмотря на значительные достижения медицины в лечении многих заболеваний, большинство хронических болезней неизлечимы. То есть существующие методы лечения помогают замедлить прогрессирование заболевания (иногда в значительной, а иногда в очень малой степени), снизить вероятность развития осложнений, ухудшающих качество жизни и угрожающих жизнедеятельности пациента. Часть заболеваний «живут своей жизнью» и, как говорится, проходят «благодаря лечению, несмотря на лечение и вопреки нашему лечению». Например, банальный насморк при острой респираторной вирусной инфекции (ОРВИ), который так быстро и так резко снижает качество жизни. Несмотря на огромное количество рецептов, насморк не поддается лечению, все существующие препараты несколько облегчают самочувствие, а потом через 5-7 дней или более (если нет осложнений) организм сам справляется с болезнью.

С развитием информационных технологий, обеспечивших возможность накопления информации в виде баз данных, стало понятно, что прогнозирование эффективности лечения не всегда совпадает с результатами, получаемыми в клинической практике. Вмешательство имеет непредвиденные механизмы действия, результаты зависят от множества немедицинских факторов и часто не согласуются с нашими гипотезами о том, какие результаты будут достигнуты.

Критерии эффективности

Знаем ли мы сегодня точно, какие из методов лечения эффективны? Конечно, нет.

Итак, что значит «лечение эффективно»? Для оценки результатов лечения были предложены критерии, описанные ниже.

Истинные критерии:

первичные - основные показатели, связанные с жизнедеятельностью больного (смерть от любой причины или основного - исследуемого заболевания);

вторичные - улучшение качества жизни (снижение частоты осложнений, облегчение симптомов заболевания).

Суррогатные (косвенные) критерии (третичные) - результаты лабораторных и инструментальных исследований, которые, как предполагается, связаны с истинными конечными точками.

Комбинированные исходы - сумма отдельных дихотомических показателей, которые могут отражать как благоприятные, так и неблагоприятные [смерть, и/или инфаркт миокарда (ИМ), и/или нарушение мозгового кровообращения, и/или кровотечение и т.д.] для пациента исходы.

Насколько значима клинически статистически доказанная эффективность лечения?

Пример.

Согласно рекомендациям Центра контроля и профилактики заболеваний США, oseltamivir и zanamivir (оселтамивир и зинамивир) считаются эффективными в отношении гриппа А и В. Как отмечается в рекомендациях, раннее начало антивирусной терапии (в течение 48 ч от начала клинических проявлений) способствует укорочению клинических проявлений болезни, снижает риск развития осложнений [отит, пневмония, дыхательная недостаточность (ДН)], госпитализаций и смерти. Согласно результатам Кокра-новского обзора от 2014 г., осельтамивир снижает длительность симптомов гриппа от 7 дней (в контрольной группе) до 6,3 дня у взрослых и 5,8 дня у детей. Занамивир не влияет на длительность симптомов болезни у детей. Частота госпитализаций на фоне применения осельтамиви-ра и без применения была одинаковой. Исследований,

оценивающих частоту госпитализаций на фоне применения за-намивира, не проводилось. Применение осельтамивира снижало частоту серьезных осложнений (разница рисков 0,7%) у взрослых. Таких исследований не проводилось среди детей. Занамивир снижает частоту бронхитов и отитов (разница рисков 1,8%) у взрослых. Осельтамивир не влиял на частоту бронхитов у взрослых. Таких данных нет для детского возраста (http://www.cochrane.org/features/ neuraminidase-inhibitors-preventing-and-treating-influenza-healthy-adults-and-children).
Значимость критериев эффективности воспринимается по-разному врачами и пациентами. Так, в журнале Circulation (2014) опубликованы результаты исследования, в процессе которого были опрошены 785 больных и 164 врача, участвующих в клинических исследованиях по оценке результатов лечения. Участников попросили распределить 25 баллов в зависимости от «значимости» (весомости) для него каждого события, наиболее часто оцениваемого в исследованиях в качестве «комбинированных конечных точек»: смерть, ИМ, инсульт, коронарная рева-скуляризация и госпитализации по поводу стенокардии. Далее авторы представили значимость исходов для врачей и пациентов на основании отношения среднего балла «несмертельного исхода» к среднему баллу «летального исхода». Средний балл «летального исхода», по оценке пациентов, составил 5 единиц. Однако равное или большее число баллов пациенты присвоили ИМ (среднее соотношение баллов ИМ/смерть составило 1,12) и инсульту (соотношение 1,08). В отличие от пациентов врачи присвоили больший вес «летальному исходу» (среднее число баллов 8), соотношение средних баллов «ИМ/летальный исход» составило 0,63; «инсульт/летальный исход» - 0,53. Результаты данного исследования подтверждают правильность выбранного в последние годы принципа максимальной вовлеченности пациента в процесс принятия решения о выборе методов лечения на основе полноценной, доступной для понимания с точки зрения пациента информации.

Следует отметить также, что истинные (выживаемость, отсутствие инвалидизирующих осложнений) и суррогатные критерии не всегда полностью совпадают. Каждый врач в своей практической работе неоднократно получал подтверждение этому - при наличии, казалось бы, «ужасающих», критических результатов анализов и/или инструментальных методов исследования пациент выздоравливал или продолжал жить в течение длительного периода времени, и наоборот, - при наличии вполне благополучных результатов состояние продолжало ухудшаться вплоть до летального исхода. Поэтому полученные в небольших пилотных исследовательских проектах (например, диссертациях) результаты подлежат дополнительной проверке и, следовательно, не могут быть рекомендованы сразу для широкого применения. Очень часто проблема оценки эффекта лечения в том, что метод лечения оказывает не только позитивный, но и негативный эффект, что выражается в другой известной поговорке «одно лечим - другое калечим». Стало понятно, что необходимо учитывать, измерять и взвешивать и то и другое. Пример.

Согласно данным систематического обзора, опубликованного P. Sutcliffe и со-авт. в 2013 г. и основанного на результатах 27 рандомизированных клинических исследований (РКИ), профилактическое применение ацетилсалициловой кислоты снижает число смертей на 33-46 от всех причин на 100 тыс. пациенто-лет; 60-84 на 100 тыс. пациенто-лет - от больших сердечно-сосудистых событий, 47-64 - от ишемической болезни сердца (ИБС) и 34 - от колоректального рака. В то же время вероятность развития кровотечений оставляет 99-178 на 100 тыс. пациенто-лет, из них 8-10 случаев геморрагического инсульта. Именно поэтому в последних рекомендациях по профилактике сердечно-сосудистых событий рекомендуется не популяционное применение ацетилсалициловой кислоты, а индивидуализированное, с учетом мнения пациента и оценки рисков ишемических событий и кровотечений.

И еще один важный неучтенный критерий эффективности лечения, не полностью клинический, медицинский. Скорее, медико-социальный. Бывает так, что после лечения пациент чувствует себя лучше (истинный критерий - улучшение качества жизни), симптомы болезни ослабевают (суррогатные критерии - улучшение лабораторных и инструментальных показателей), но человек утрачивает работоспособность.

Пример.

16 мая 2014 г. в г. Москве в рамках Всероссийской научно-практической конференции «Неинфекционные заболевания и здоровье населения России» состоялся круглый стол на тему «Актуальные проблемы профилактики инвалидности и оценки степени трудоспособности при ишемической болезни сердца». Основным вопросом круглого стола был рост инвалидности после коронарного шунтирования (КШ). Основными целями КШ являются улучшение качества жизни, для определенной категории пациентов - увеличение ее продолжительности. Теоретически КШ - один из эффективных путей возврата в общество полноценного трудоспособного специалиста. Однако процент возврата пациентов к труду различается по всему миру и составляет от 42 до 90%. Исследование, проведенное в Кемерово (Барбараш О.Л.), показало, что на момент проведения КШ 39% пациентов являются инвалидами, а в течение 1 года после КШ число инвалидов увеличилось на 26% и составило 65%. В Челябинске (Эфрос Л.А.) доля инвалидов среди больных, которым выполнялось КШ (с 1993 по 2009 г.), составляла 34,5%, а после операции 60,5% общего числа прооперированных больных. По данным НЦЭПР им. Г.А. Альбрехта и СЗГМУ им. И.И. Мечникова (Кантемирова Р.К., Сердюков С.В., Фидарова З.Д.), отмечено, что количество КШ в Санкт-Петербурге (как и в других регионах РФ) неуклонно возрастает, при этом практически всем пациентам, которых после операции направляют в бюро МСЭ, устанавливается та или иная группа инвалидности.

Данный пример наглядно иллюстрирует необходимость очень тщательного выбора критерия и метода оценки эффективности лечения. На уровне популяции инвалидность растет, что является косвенным суррогатным критерием нежелательных последствий метода лечения. Однако при выяснении причин такого явления стало понятно, что на определение инвалидности влияет не только и не столько состояние пациента после операции, сколько ряд организационно-нормативных вопросов, методика определения нетрудоспособности, льготы на получение лекарственных препаратов.

Итак, какие методы оценки лечения безопасны и могут доказать, что лечение эффективно?

Что такое качественные клинические исследования в оценке эффективности методов лечения
Качественными клиническими исследованиями в соответствии с принципами GCP («Good Clinical Practice») считаются исследования, в которых обеспечено следующее.

1. Защита прав человека (одобрение протокола исследования этическим комитетом, получение информированного согласия пациента на исследование и его страхование).

2. Качество исследования (все биомедицинские исследования должны выполняться высококвалифицированным персоналом при наличии в клинике сертифицированного оборудования, достаточного количества больных соответствующего профиля, стандартизации клинических исследований путем разработки и строгого соблюдения протокола исследования).

3. Эффективность исследования (результаты исследований позволят получить доказательные ответы на вопросы текущей клинической практики, могут быть

преобразованы в ясные конкретные рекомендации для врачей, позволят более экономно использовать ресурсы здравоохранения).

Согласованные экспертные позиции в виде рекомендаций по планированию основных типов исследований представлены на сайте http://www.equator-network. org/. На этом же сайте указаны источники публикации рекомендаций.

На результаты исследований могут оказать влияние: 1) интервал времени, выбранный для рассмотрения; 2) подходы к оценке рисков, которые изменяются с течением времени (возрастом) и продолжительностью лечения; 3) период «экспозиции» (промежуток времени, через который следует рассматривать полезный или вредный эффект); 4) изменение методов, схем лечения хронических заболеваний с течением времени; 5) оценка вмешивающихся факторов (клинический статус, сопутствующая патология); 6) другие (например, изменение со временем классификации болезней или стадий болезни может привести к ошибкам в формировании выборки) (Patorno E. и др., 2014).
Таким образом, ряд методологических особенностей исследований может приводить к ложным выводам, которые будут вводить в заблуждение медицинское сообщество. Качественные клинические исследования, т.е. исследования, выполненные в соответствии с определенными правилами, позволяют снижать риск получения ошибочных результатов и предвзятых выводов, но не могут дать полной гарантии их отсутствия.

Подходы к оценке эффективности лечения

Три методических подхода («описание случаев», «до и после лечения» и «сравнение с группой контроля, сопоставимой по основным исходным прогностическим признакам») лежат в основе всего многообразия типов клинических исследований (испытаний), оценивающих эффект лечебно-профилактических воздействий. Золотым стандартом доказательства эффективности (неэффективности) лечения в настоящее время считаются слепые рандомизированные исследования.

Недостаток исследований, выполненных по типу «описание случаев» течения болезни, «до и после лечения», в том, что они основаны на убеждении «после того, значит вследствие того». Однако это не всегда справедливый принцип оценки вмешательства.

Пример. В 1928 г. радикальным методом лечения ИБС считалась перевязка внутренней грудной артерии (цит. по Глан-цу С., 1999). У 68% больных после операции прекращались приступы стенокардии. В 1959 г. Л. Кобб опубликовал результаты проверки эффективности данного метода, полученные в слепом рандомизированном исследовании (РИ). Исследование было организовано таким образом, что больному делался надрез, выделялись сосуды, а затем вскрывался конверт, в котором говорилось, нужно ли выполнять перевязку. К какой группе принадлежал больной, знал только оперирующий хирург. По данным последующих наблюдений, группы не различались ни по частоте приступов, ни по переносимости нагрузки. Таким образом, было убедительно показано, что применяемое оперативное вмешательство не более эффективно, чем имитация операция.
В 2019 г. представлены результаты похожего исследования «ISCHEMIA»(сравнение стентирование и его имитация) https:// www.medscape.com/viewarticle/921463.

Причинами улучшения самочувствия пациента во время/после лечения могут быть: эффект лечения и эффект «самоизлечения», а причинами ложного вывода о том, что лечение полезно, могут быть *эффекты Готорна, плацебо, смещение к среднему.* Поэтому выводы об эффективности вмешательства на основе исследований «до и после лечения» подвергались и подвергаются критике; при

выявлении эффекта вмешательства в таких исследованиях эффект в дальнейшем должен быть подтвержден в контролируемых исследованиях.

Смещение к среднему - закономерность в биомедицинских исследованиях, выражающаяся в том, что величины, отклоняющиеся от среднего значения, при последующих измерениях оказываются ближе к среднему.

Эффект Готорна обусловлен тем, что люди, находясь под наблюдением, меняют свое поведение, независимо от того, получают они лечение или нет.

Эффект плацебо (от лат. placebo): 1) вещество, не обладающее лечебными свойствами, но используемое в качестве лекарственного средства (ЛС), лечебный эффект которого связан с верой самого пациента в действенность препарата; 2) явление улучшения здоровья человека благодаря тому, что он верит в эффективность некоторого воздействия, в действительности нейтрального.

Исследования «описание случаев» и «до и после лечения» не являются бесполезными, бессмысленными или «некачественными». И сейчас исследования такого типа лежат в основе 1-й фазы клинических испытаний, используются с целью показать необычную проблему, выдвинуть рабочую гипотезу и обосновать при необходимости проведение дальнейших исследований по соответствующей проблеме. Но обсервационные исследования, построенные в соответствии с принципом «до и после», не позволяют сравнивать эффективность вмешательств и выбирать оптимальный метод лечения. Не позволяет такое исследование ответить на интересующий врача вопрос: у всех ли пациентов результаты лечения оцениваемым методом сопоставимы (лучше, хуже), чем при использовании в клинической практике других методов? Нечасто в медицине создаются методы лечения (препараты), воздействие которых настолько быстро и очевидно с точки зрения врача и с точки зрения пациента, что в проведении исследований другого типа и исключении эффектов плацебо, Готорна нет необходимости.

Исследования, в которых методикой предусматривается «сравнение с группой контроля, сопоставимой по основным исходным прогностическим признакам», называются контролируемыми. Слово «контролируемые» подразумевает, что при организации исследований (испытаний) *действие факторов,* способных повлиять на результат исследования, учтено, *находится под контролем.* В исследованиях по оценке эффективности лечения могут быть выдвинуты 2 разные гипотезы:

1) имеется ли преимущество одного вмешательства над другим;

2) имеется ли меньшая или равная эффективность оцениваемого вмешательства.

Формулировка гипотезы имеет принципиальное значение, поскольку в зависимости от этого составляется план статистического анализа и проводится сопоставление полученных результатов. Согласно согласованной международной экспертной позиции CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials; www. consort-statement.org), считается недопустимым делать вывод о не меньшей эффективности изучаемого метода лечения после проведения испытания, основанного на выдвижении гипотезы о преимуществах одного вмешательства над другим. В литературе при описании исследований с гипотезой «не меньшей или равной эффективности оцениваемого вмешательства» принято использовать термины «эквивалентность» (equivalence) или «не меньшая эффективность» (noninferiority). Эффект оцениваемого вмешательства считают статистически доказанным только при соблюдении требований метода сравнения - сопоставлять результаты различных видов лечения в группах больных, идентичных по тем признакам, которые могут влиять на исход заболевания. В реальной жизни очень трудно выделить небольшое количество таких факторов (до сих пор полноценно невозможно учесть в исследованиях такие факторы, как хрупкость, функциональный статус, социально-

психологические характеристики и когнитивные проблемы, которые существенным образом влияют на исходы болезней). Кроме того, даже при «выравнивании» групп по определенным для данного исследования прогностическим показателям нельзя гарантировать, что учтены все значимые факторы и в последующем не появится несопоставимость, вызванная различной реакцией пациентов на одно и то же лечение. Вопрос о том, какие именно признаки или параметры должны быть избраны для формирования однородных групп, непростой.

Клинические испытания

Клинические испытания - это проспективные исследования, которые выполняют в соответствии с разработанными до начала исследования протоколами под контролем «монитора» (эксперта, независимого от лечащих врачей), этического комитета и официальных инстанций.

Фазы клинических испытаний (экспериментальных исследований) при оценке эффективности лечения

Исследования 1-й фазы

Оценка предварительной информации о безопасности и возможности улучшения состояния пациента. Исследования 1-й фазы выполняют на добровольцах после неоднократных экспериментальных исследований на животных. Добровольность участия подразумевает полное сознательное и добровольное согласие на участие в испытании. Количество испытуемых обычно 20-80 человек.

Исследования 2-й фазы

Предлагаемый метод лечения сравнивается, как правило, с общепринятым в таких ситуациях лечением. Цель - получить информацию об эффективности и безопасности лечения; проводятся подбор эффективной дозы, кратности введения, оценка побочных эффектов. Исследование - контролируемое и, как правило, рандомизированное. Количество больных в исследовании обычно 100-400 человек.

Исследования 3-й фазы

Выявление обычных побочных реакций, отработка деталей вмешательства, формирование четких показаний. Эту фазу обычно выполняют с рандомизацией, чтобы определить, насколько один из методов лечения эффективней (клинически или экономически) и безопасней, получить дополнительные сведения о результатах лечения при использовании метода в реальной клинической практике, детально изучить частые осложнения лечения и редкие нежелательные реакции. Исследования чаще многоцентровые, включают от 1000-10 000 больных (в зависимости от ожидаемой частоты клинического исхода или осложнения лечения).

Исследования 4-й фазы

РКИ для определения отдаленных результатов, выявления необычных побочных реакций, сравнение эффективности со сходными лекарственными препаратами. В исследованиях 4-й фазы изучают разные режимы (дозы, методики) вмешательства, результаты лечения в группах пациентов с другими исходными характеристиками, чем в предыдущих исследованиях.

В контролируемых нерандомизированных испытаниях разделение больных по группам осуществляется по усмотрению исследователя. В рандомизированных испытаниях *разделение пациентов на группы сравнения методов лечения осуществляется с помощью математического закона случайных чисел.* Рандомизация обеспечивает схожесть контрольной и исследуемой групп на момент начала исследования путем определения вида лечения конкретного

пациента *после того, как этот пациент включен в испытание в соответствии с оговоренными в протоколе условиями.*
В английском языке термин «random» означает «сделанный или выбранный наугад, беспорядочный». *Но при проведении рандомизированных испытаний понятия «случайный» и «беспорядочный» не смешивают.* Рандомизированными не считаются исследования, в которых разделение больных на группы сравнения осуществляется по номеру истории болезни, страхового полиса или дате рождения. В этих случаях врач заранее знает, какому методу лечения должен подвергнуться очередной больной и может включить его в «нужную» группу.

РИ делят на открытые и слепые.

Открытое РИ - и пациент, и врач сразу после проведения рандомизации узнают о том, какой вид лечения будет применен у данного пациента.

Простое слепое РИ - пациенту не сообщают о виде применяемого лечения, и этот момент обговаривается с пациентом заранее при получении у пациента информированного согласия на исследование. Врач узнает, какой вариант лечения получит больной после процедуры рандомизации. (Например, ангиопластика или стентиро-вание, тип клапанного протеза.)

Двойное слепое РИ - ни врач, ни пациент не знают, какое из вмешательств применяется у конкретного пациента (например, простой гепарин или низкомолекулярный, упаковка которых и внешний вид идентичны).

Тройное слепое РИ - о типе вмешательства в каждой из сравниваемых групп не знают пациент, врач и статистик, обрабатывающий результаты исследования.

С деталями методики проведения РИ можно ознакомиться в соответствующих рекомендациях. С целью улучшения качества отчетов о РКИ разработаны единые стандарты представления результатов РКИ (CONSORT - CONsolidated

Standards Of Reporting Trials www. consort-statement.org).

Являются ли РИ золотым стандартом или истиной в последней инстанции?
При составлении клинических рекомендаций для врачей, особенно в англоязычных клинических рекомендациях, специалисты подчеркивают, что результаты РИ (кроме метаанализов) являются наиболее надежным источником сведений об эффективности вмешательств. Теоретически все так, однако организация, проведение и интерпретация результатов РИ сопряжены с множеством проблем. Правильное планирование и хорошая организация исследований еще не гарантируют того, что на конференциях и в научных журналах будут представлены результаты, точно отражающие происходящие процессы. Негативные результаты часто не публикуются в журналах и не представляются на конференциях. Представление результатов исследований зависит от используемых методов статистического анализа. Например, для анализа результатов РИ используют 2 подхода: «от намерения к лечению» и «по фактически полученному лечению».

В большинстве исследований анализ результатов РИ выполнен по методике «от намерения к лечению» (если в процессе исследования пациентам по каким-либо причинам вид лечения изменяли, то изменения в лечении не учитываются, а анализ выполняется так, как будто пациенты получали назначенный, а не измененный вид лечения). Существует другой метод анализа - «по фактически полученному лечению» (предполагает учет изменения вида лечения после процедуры рандомизации, но не учитывает, что изначально пациенту мог быть назначен другой вид лечения). В том и другом случае возможно получение смещенных (искаженных) результатов.

Насколько результаты исследования могут изменяться в зависимости от используемого метода формирования групп сравнения и статистического анализа, наглядно представлено в данном примере. M. Tubaro и соавт. (2015) выдвинули гипотезу исследования: при ИМ без подъема сегмента *ST* раннее инвазивное лечение не хуже, чем рутинная консервативная терапия. Критерий оценки - комбинированная первичная конечная точка, которая включала все случаи смерти, и/или нефатального ИМ, и/или повторной госпитализации в связи с последующим развитием острого коронарного синдрома (ОКС) в течение одного года наблюдения. Сравнение выполнено между двумя группами: 1) рутинное использование раннего инвазивного лечения и 2) консервативная терапия. В зависимости от состояния пациента лечение могло изменяться. Статистический анализ выполнен с использованием 2 подходов: «от намерения к лечению» и «в соответствии с фактическим лечением». При использовании метода «от намерения к лечению» выявлена эквивалентность используемых стратегий (частота регистрации комбинированной конечной точки за год составила 11,4% против 11,1%). В трех подгруппах пациентов в зависимости от тяжести состояния, оцениваемого по шкале риска GRACE (≤108, 109-140, >140), также выявлена эквивалентность используемых стратегий (5,3% против 3,9%, 8,4% против 7,6% и 20,3% против 20,9% соответственно, различия не были статистически значимы). Анализ «в соответствии с фактическим лечением» выявил статистически значимые различия между инвазивной и консервативной стратегиями ведения пациентов (6,2% против 15,3%; p=0,021); анализ подгрупп по шкале риска GRACE подтвердил эти данные (3,1% против 6,5%, 5,1% против 10,0% и 10,8% против 24,5% соответственно).

Таким образом:

■ РИ, являющиеся золотым стандартом доказательных исследований, характеризуются:

- методологической и организационной сложностью их проведения;

- значительными временными и финансовыми затратами [РИ со стоимостью в пределах 90-150 тыс. $ относят к низкозатратным (Low-Cost Randomized Controlled Trials. источник https://www.whitehouse.gov)];

- психологической неготовностью врачей и пациентов к выбору метода лечения «случайным» методом (с помощью математического закона случайных чисел);

- низкой обобщаемостью получаемых результатов на популяцию (из всей популяции пациентов с конкретным заболеванием/состоянием, изучаемым в РИ, критериям включения соответствуют не более 5-15% всех пациентов, страдающих изучаемым заболеванием);
- возможностью статистических манипуляций и противоречивыми результатами разных РИ.

Несколько примеров.

■ *«Укоренившаяся вера в то, что только рандомизированные контролируемые испытания представляют надежные результаты наблюдательные исследования вводят в заблуждение относительно эффективности лечения оказывает медвежью услугу пациентам, исследователям и врачам» (Concato J. et al., 2000).*

■ *Анализ 444 РКИ (1985-2015 гг.). До 2000 г. ни одно из РКИ не содержало информации о конфликте интересов. В 2014 г., 74%. Исследования, проведенные с участием производителей, не содержали более частых ссылок на конфликты интересов. Половина ссылок на конфликты интересов была «непрозрачной». Conflicts of interest in randomised controlled surgical trials: systematic review and*

qualitative and quantitative analysis. Innovative Surgical Science, 2016 DOI: 10.1515/iss-2016-0001.

■ *Анализ 20 920 РКИ в 3136 журналах. Возможность систематических ошибок в РКИ 1986-1990 гг. - 69,1%; в 2011-2014 гг. - 31,2%. Сокрытие порядка отнесения участников испытания к той или иной группе - 70,1% и 44,6%. Evolution of Poor Reporting and Inadequate Methods Over Time in 20 920 Randomised Controlled Trials Included in Cochrane Reviews BMJ. 2017. Vol. 357(j2490).*

■ *David J. Kerr (2019): «Я думаю, это абсурд. И это (выявлено статистически значимое увеличение выживаемости без прогрессирования рака в группе пациентов, получавших нинтеданиб, - 1,5, в группе плацебо - 1,4 мес; отношение рисков 0,58; p <0,0001) представлено в журнале Annals of Oncology. Мы даем неправильное сообщение регулирующим органам, фармацевтическим компаниям, клиницистам и их отчаявшимся пациентам, которые часто цепляются за любое возможное преимущество, которое может дать новое лекарство».*

Ретроспективные обсервационные исследования

Таковые проводятся на основе вторичного анализа уже собранной информации (из историй болезни, амбулаторных карт или персонифицированных баз данных отбираются, согласно составленному плану исследования, случаи лечения, подлежащие последующему анализу).

Преимущества ретроспективных исследований на основе персонифицированных баз данных пациентов:

■ база данных может содержать информацию о наблюдении за большим количеством пациентов, и ответ на изучаемый вопрос с высокой степенью вероятности не будет следствием случайности;

■ база данных содержит сведения, более приближенные к обычной клинической практике, следовательно, обобщаемость результатов выше, чем на основании результатов небольших выборочных исследований;

■ использование для анализа уже собранных данных дешевле, чем проведение крупных проспективных исследований;

■ можно получить ответ на вопрос за достаточно короткий срок. Недостатки:

■ сбор данных проводится не так тщательно, как в проспективных исследованиях на основании предварительно разработанного протокола исследования; в базе данных могут отсутствовать важные для анализа показатели;

■ результаты исследования имеют более высокий (чем в рандомизированных исследованиях) риск систематической ошибки (врач выбирает наилучший с его точки зрения метод лечения каждому пациенту, поэтому высока вероятность несопоставимости исходных характеристик пациентов, получающих разные виды лечения).

При выполнении ретроспективных сравнительных исследований, в которых группа контроля подбирается по данным архивных документов, каждому пациенту подбирают пару (т.е. больного, сопоставимого по ряду характеристик). Такой тип исследования используется для оценки результатов лечения в тех случаях, когда сложно провести проспективное контролируемое исследование из-за высокой стоимости и (или) недостаточного количества больных для создания однородных групп сравнения. Методику особенно удобно использовать для принятия практических решений, но при условии наличия достаточной, адекватной задачам исследования базы данных пациентов. Ретроспективные исследования на основе компьютерных баз данных позволяют оценивать саму систему оказания помощи и сравнивать

качество работы лечебных учреждений на основании стандартизованных показателей (с учетом конкретного типа клиники, технических возможностей и квалификации). При выполнении ретроспективных исследований одновременно с оценкой результатов лечения оценивают риски развития осложнений, смерти, других неблагоприятных событий, прогноз течения заболевания с помощью уни-, би- и мультивари-антного анализа логистической регрессии.

Использование регистров для оценки эффективности методов лечения стало возможным после создания в ряде стран госпитальных информационных систем с формализованным вводом клинической информации. Таким образом, информация о пациентах накапливается в удобном для статистической обработки формате и хранится на протяжении многих лет. Современные статистические программы позволяют сформировать из баз данных прогностически однородные группы пациентов, леченных различными методами. Но полученные в любом исследовании результаты могут зависеть от используемого метода статистического анализа.

В исследовании U. Benedetto и соавт. (2014) среди пациентов кардиохирургического профиля послеоперационная летальность с учетом риска летального исхода, оцениваемого по системе Euroscore, не отличалась в группах пациентов с нормальным, избыточным индексом массы тела (ИМТ) и ожирением. В отдаленный период относительный риск смерти зависел от используемого метода статистического анализа, так, при использовании

регрессионного анализа Cox была выявлена «протективная» роль избыточного ИМТ. Относительный риск (ОР) смерти при избыточном ИМТ по сравнению с нормальным ИМТ составил 0,88 (95% доверительный интервал (ДИ) 0,80-0,97; p=0,018), ожирением (ОР=1,04; 95% ДИ 0,93-1,17; p=0,43) и болезненным ожирением (ОР=1,29; 95% ДИ 0,85-1,96; p=0,20). В то же время при использовании метода «копия-пара» между группами, статистически значимо не отличающихся по другим признакам, кроме ожирения, выявлено, что относительный риск смерти среди пациентов с избыточным ИМТ (ОР=1,05; 95% ДИ 0,9-1,08; p=0,4) и болезненным ожирением (ОР=1,36; 95% ДИ 0,74-2,49; p=0,3) выше, чем среди пациентов с нормальным ИМТ в отдаленном периоде, но эти различия не были статистически значимыми. При сравнении групп с нормальным ИМТ и группы с другой степенью ожирения различия оказались статистически значимыми (ОР=1,22; 95% ДИ 1,07-2,66; p=0,006).

Несовпадение результатов лечения в клинических исследованиях и реальной клинической практике

Причинами несовпадения результатов клинических испытаний и реальной практики могут быть следующие.

1. Жесткие критерии отбора пациентов в исследования, что приводит к несовпадению характеристик группы пациентов из исследования с характеристиками пациентов в реальной практической работе врача (по своим клиническим и демографическим характеристикам, условиям и образу жизни, доступности медицинской помощи).

Пример.

Во время презентации своего доклада на ежегодном конгрессе American Society of Clinical Oncology(ASCO) Dr Lichtman (2017) задается вопросом: «Этично ли лечить пожилых пациентов методами и схемами лечения, которые не были надлежащим образом изучены в клинических испытаниях? Этично ли проводить клинические испытания, из которых исключаются пожилые пациенты, несмотря на то, что большинство пациентов с онкологической патологией - именно лица пожилого возраста? Средний возраст пациентов с колоректальным раком 68 лет, в то время как клинические рекомендации базируются на исследовании MOSAIC, в котором средний возраст участников составил 60 лет. Типичные пациенты, которые включаются в

исследования, - это лица не старше 50-60 лет с отсутствием поражения лимфоузлов, метастазов и ко-морбидной патологии. В результате мы ничего не знаем о том, какие схемы лечения оптимальны для пожилых пациентов с коморбидной патологией, насколько токсичны для них используемые схемы комплексного лечения».

2. Несовпадение материально-технического и ресурсного обеспечения клиник, в которых выполняются исследования, и клиник, которые функционируют в реальной жизни. Клинические испытания обычно выполняют в элитных клиниках с высоким качеством технологических процессов, полным набором необходимого диагностического оборудования, обеспечением расходным материалом, вспомогательным персоналом, обеспечивающим соответствующий уход, операции выполняются хирургами с опытом проведения именно сравниваемых вмешательств. Это значит, что новые методы и технологии дадут ожидаемые результаты при наличии соблюдения всех перечисленных позиций.
3. Использование дженериков, которые теоретически должны оказывать точно такой же эффект, как оригинальные препараты.

Дженерики - воспроизведенные препараты - ЛС, продающиеся под международным непатентованным названием либо под патентованным названием, но отличающимся от фирменного названия разработчика препарата.

Дженерики очень широко используются в клинической практике во всех странах мира, и теоретически дженерик должен обладать доказанной фармацевтической, биологической и терапевтической эквивалентностью по отношению к оригиналу. Однако это не всегда так.

Только один пример. С.Ю. Марцевич и соавт. (2012) проанализировали результаты выполненных и опубликованных в России контролируемых клинических исследований по прямому сравнению дженериков статинов с соответствующими оригинальными препаратами. Из 4 дженериков симвастатина только для 2 зарегистрировано полное соответствие по выраженности гиполипидемического эффекта с оригинальным препаратом, у остальных - выявлены различия во влиянии на индекс атерогенности. Не все дженерики симвастатина продемонстрировали соответствие оригинальному препарату по безопасности терапии.

4. На популяционном уровне на эффективность лечения пациентов с помощью одинаковых медицинских технологий и, соответственно, показатели смертности могут оказывать влияние различия в уровнях экономического развития, уровнях жизни населения.

Несмотря на факт доказанности результатов методов лечения в клинических испытаниях внедрять их в реальную клиническую практику необходимо с учетом:

■ индивидуальных клинических, психологических, социальных особенностей пациента;

■ клинических особенностей групп пациентов (риска развития осложнений лечения, снижения неблагоприятного исхода болезни при использовании определенного метода);
■ особенностей организации медицинской помощи (имеющихся ресурсов, опыта персонала, географической доступности и т.д.).

Использование в клинической практике методов лечения без доказанной эффективности

В мире продолжают использоваться методы лечения без доказанной эффективности. Это гетерогенная группа методов.

■ Методы (хирургические, эндоваску-лярные, медикаментозные) лечения и биодобавки, которые оценивались в исследованиях, но доказательств их эффективности не выявлено.

■ Методы и биодобавки, которые не оценивались в клинических исследованиях.

■ Методы альтернативной/комплементарной медицины.

■ Травы, хиропрактики, аюрведа, акульи плавники, рог носорога.

■ Гомеопатия.

■ Акупунктура, гипнотерапия, медитация, арт-терапия.

В России, согласно результатам исследования «Влияние поведенческих факторов на состояние здоровья населения», проведенного Росстатом (2008), в случаях недомоганий 56,4% опрошенных обращаются за помощью к врачам; 62,7% - предпочитают лечиться самостоятельно, применяя лекарства и «народные» средства (источник http://www.gks.ru/free_ doc/2008/demo/zdr08.htm).

В США (Herman P.M., 2013) расходы на комплементарную и альтернативную медицину составляют ежегодно около 11% всех расходов на внегоспитальную медицинскую помощь. Те или иные методы альтернативной медицины назначали своим пациентам 52% семейных врачей, 49% психиатров, 46% гинекологов и специалистов в области здоровья женщин (исследование «Врачи: здоровье, доход, знания», 2014 г., источник http://www. medscape.com). Биодобавки (поливитамины, кальций, коэнзим Q10, ω-3 и другие) чаще других принимали психиатры - 71% и дерматологи 65%, реже других врачей - кардиологи - 38%. За последние 10 лет дополнительная и альтернативная медицина становится все более популярной среди онкологических больных в США, Великобритании, Германии. Онкологи, допуская применение методов с недоказанной эффективностью (в том числе «альтернативной» медицины), предупреждают, что они предназначены только для облегчения симптомов пациентов на протяжении лечения и не существует альтернативных (хирургическим, химиотерапевтическим и радиологическим) методов лечения рака. Опасным является и то, что многие пациенты не информируют своих врачей об использовании таких методов «лечения» - исследование показало, что только 58% мужчин с раком простаты сказали об этом лечащему врачу и еще меньше семейным врачам - 15% (http:// www.medscape.com/viewarticle/830552; http://www.medscape.com/viewarticle/830553).

Возможно, эффективность альтернативных методов не доказана только потому, что нет возможности финансирования подобных исследований? Или проведение таких исследований бессмысленно? По мнению D.H. Gorski, S.P. Novella, «проведение исследований по оценке эффективности альтернативных методов лечения - это не что иное, как внедрение лженауки в академическую медицину». Вероятно, однозначного ответа на вопрос - «кто и как именно должен решать вопрос о целесообразности инициирования и проведения РИ по оценке эффективности того или иного метода» - пока нет. Но надо помнить, что травы, биодобавки и другие методы альтернативной медицины, при всей кажущейся безвредности, могут наносить существенный вред.

Пример. В 2014 г. опубликованы результаты исследования, оценивающего поражение печени, обусловленное пищевыми добавками (поливитамины, добавки с кальцием, китайские травы, используемые для снижения веса, и аюрведиче-ские травы). Исследование проводилось в восьми американских медицинских центрах на основе базы данных Drug-Induced Liver Injury Network. Учитывалась частота токсического поражения печени в 2003 и 2014 гг. Всего зарегистрировано 45 случаев, связанных с

применением биодобавок на фоне бодибилдинга, и 85 случаев - других биодобавок и трав. Доля зарегистрированных случаев поражения печени на фоне применения биодобавок увеличилась с 7% до 20% (всех случаев токсического поражения печени) за период исследования. Биодобавки, связанные с занятиями бодибилдингом, вызывали длительную желтуху (медиана 91 дней) у молодых мужчин, но не приводили ни к смертельным исходам, ни к необходимости трансплантации печени. Остальные случаи наблюдались преимущественно у женщин среднего возраста и приводили к смерти или трансплантации печени чаще, чем при токсическом поражении печени на фоне лекарственных препаратов (13% против 3%; p <0,05).

В то же время, если не существует никаких доказанных методов лечения, улучшения состояния, облегчения симптомов при определенном заболевании/состоянии и врач уверен в том, что методы альтернативной медицины не нанесут вреда его пациенту, но могут улучшить состояние, то при полноценном информировании пациента о существующих возможностях лечения, вероятно, врач имеет право рекомендовать пациенту отдельные методы без доказанной эффективности. Еще раз следует подчеркнуть - рекомендовать с детальным объяснением, почему можно применить такой метод (средство), чего ждать пациенту на фоне его применения, в каких ситуациях и как часто следует обращаться повторно с целью монитори-рования состояния. Можно, конечно, не назначать ничего с недоказанной эффективностью, но в этом случае есть вероятность того, что пациент займется самолечением или пойдет искать помощь у тех, кто практикует «альтернативные методы лечения».

Клинические рекомендации профессиональных сообществ - «шаг влево, шаг вправо - расстрел» - надежный фонарь или слабая свеча?

Рекомендации по ведению пациентов в том или ином виде существуют очень давно. В современном виде так называемые *guidelines* (клинические рекомендации) на основе формализованных методик в США, Австралии, Великобритании и ряде других стран стали создаваться около 20 лет назад. Система оценки результатов исследований получила название «уровни достоверности доказательств» (levels of evidence). Достоверность доказательств учитывает: а) методологическое качество клинических исследований, систематических обзоров и метаанализов (разработаны и используются разные системы формализованной оценки качества); б) величину эффекта, количество пациентов и исследований; в) согласованность результатов исследований, проведенных в разных популяциях, с одинаковым или различным дизайном. Кроме оценки уровня доказательности, в рекомендациях используют классификацию «уровней убедительности рекомендаций» (grades of recommendation). Уровни убедительности рекомендаций отражают целесообразность/нецелесообразность применения метода лечения в описываемой ситуации. Разные профессиональные сообщества используют несколько отличающиеся подходы к оценке доказательности, классификации «уровней убедительности рекомендаций», выбору членов рабочей группы для составления рекомендаций и методики последующего согласования текстов.

Клинические рекомендации позиционируются как основанные на доказательствах. Но на самом деле доказательств не так много.

Пример. В 2019 г. был проведен анализ 28 клинических рекомендаций (guideline) Американского колледжа кардиологов/ Американской кардиологической ассоциации (3509 пунктов рекомендаций, в среднем на один guideline 116,5 отдельных рекомендаций). В 47,3% рекомендации были отнесены к классу I; 27,0% - IIa, 14,9% - IIb, 10,8% - III. Только 8,9% рекомендаций - уровень доказательств А, 46,7% - В, 44,5% - С. Всего 14,0% рекомендаций класса I соответствовали уровню доказательств А.

В большинстве случаев клинические рекомендации основаны на согласованных экспертных мнениях рабочей группы,

составляющей рекомендации, многое зависит от критериев поиска исследований, непредвзятости анализа результатов исследований.

Некоторые зарубежные профессиональные сообщества называют клинические рекомендации (guidelines) стандартами. Их структура почти аналогична guidelines (клиническим рекомендациям) профессиональных сообществ. Документы, в которых присутствуют слова «Standards of Care», есть и в Австралии, и в Германии, но их содержание также ближе к клиническим рекомендациям, описанию рекомендуемых принципов работы для служб системы здравоохранения по организации медицинской помощи и количественным критериям оценки их деятельности. Понятие «стандарт лечения» (standard of care) в зарубежной юридической литературе, как правило, понимается не как документ, а как признанный профессиональным сообществом подход. Словарь Dorland?s Medical Dictionary for Health Consumers *http://legal-dictionary.thefreedictionary. com/* дает следующее определение стандарта медицинской помощи.

■ Лечебно-диагностические мероприятия, которые должен выполнить врач, с учетом особенностей пациента, течения болезни и определенных обстоятельств.
■ С юридической точки зрения это уровень медицинской помощи, который должен быть в среднем обеспечен в данном сообществе. Это та медицинская помощь, которая была бы оказана врачом аналогичной квалификации (специальности) конкретному пациенту при тех же или аналогичных обстоятельствах. Фактически аналогичная информация представлена на сайте юридической службы LegalMatch (США) http://www. legalmatch.com/law-library/article/ standard-of-care-for-medical-malpractice. html. «Стандарт медицинской помощи, как правило, определяется путем оценки деятельности врача, обвиняемого в халатности, экспертами в соответствующей области. Стандарты медицинской помощи могут значительно различаться. Например, ресурсы сельской больницы часто значительно меньше, чем ресурсы столичной клиники, и это должно быть принято во внимание при определении соответствующего стандарта. Национальный стандарт медицинской помощи определяется, как требование к врачу оказания квалифицированной медицинской помощи (то есть признание экспертами, что в рамках определенной специальности при тех же или аналогичных обстоятельствах сделано все возможное и необходимое)».

В США при рассмотрении исков об оказании медицинской помощи суды придерживаются мнения, что стандартом медицинской помощи является то, что с точки зрения экспертов сделал бы компетентный врач в тех же условиях, обладая тем же набором ресурсов. Основой для определения стандарта медицинской помощи могут также быть клинические рекомендации в том смысле этого слова, что рекомендации отражают должные, лучшие на сегодняшний день тенденции оказания медицинской помощи. Но нормативных документов, отражающих правила использования этих документов в суде для оценки качества медицинской помощи, нет. В то же время, как отмечают авторы, в случае рассмотрения в суде иска о случаях некачественного оказания медицинской помощи клинические рекомендации могут использоваться и используются, но каждая из сторон должна дать объяснение, почему данный документ может или не может быть использован как стандарт медицинской помощи, учитывая, что многие положения в рекомендациях основаны не на доказательствах, а на экспертных мнениях специалистов (Moffett P., Moore G., 2011).

Вместо заключения

Не только методы лечения, но и методы оценки эффективности лечения, целесообразность проведения исследований по оценке методов, используемых в лечении

пациентов, вызывают ожесточенные споры сторонников и противников. Границы между доказанной и недоказанной эффективностью, научной и альтернативной медициной иногда оказываются настолько размытыми, что практическому врачу в условиях «большого информационного взрыва» очень сложно принимать решения на основе надежных данных для своей практической работы. Врачам реальной клинической практики необходимо помнить, что есть методики исследований, позволяющие доказать эффективность или неэффективность лечебно-профилактических стратегий для пациентов с определенными демографическими, клиническими (соматическими и психическими), психологическими и социальными характеристиками, есть экспертные мнения специалистов об оптимальной тактике ведения и есть статистические манипуляции с полученными результатами и лоббирование интересов. Клинические рекомендации - это информационная поддержка принятия решения, но не инструкция по тактике ведения конкретного пациента. Между рациональной фармакотерапией и доказательной медициной можно поставить знак равенства в части сознательного использования врачом лучших из имеющихся доказанных сведений для принятия решений о помощи конкретным больным.

Литература

1. Гриндальх Т. Основы доказательной медицины. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 336 с.

2. Ступаков И.Н., Самородская И.В. Доказательная медицина и сердечно-сосудистые заболевания. М.: НЦССХ им. А.Н. Бакулева, 2003.

3. Флетчер Р., Флетчер С., Вагнер Э.М. Основы доказательной медицины. М.: Медиа Сфера, 1998.

4. Nordenstrom J. Evidence based medicine.. Wiley-Blackwell, 2006. 104 p.

Глава 1. Болезни органов дыхания

Указатель описаний ЛС

Короткодействующие β_2-агонисты

Сальбутамол

Фенотерол

Тербуталин

Длительно действующие β_2-агонисты

Формотерол

Салметерол

Вилантерол

Индакатерол

Олодатерол

Антихолинергические препараты короткого действия

Ипратропия бромид

Антихолинергические препараты длительного действия

Аклидиния бромидГликопиррония бромидТиотропия бромидУмеклидиния бромид

Ингаляционные глюкокортикоиды

Беклометазон

Будесонид

Флутиказон

Мометазон

Циклесонид

Флутиказона фуроат

Фиксированные комбинации ингаляционный глюкокортикоид + длительно действующий β_2-агонист

Будесонид + формотерол

Салметерол + флутиказон

Беклометазон + формотерол

Беклометазон + сальбутамол

Вилантерол + флутиказона фуроат

Мометазон + формотерол

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов

Монтелукаст

Зафирлукаст

Пранлукаст[р]

*Побилукаст*р

*Верлукаст*р

*Циналукаст*р

*Иралукаст*р

*Томелукаст*р

Гуманизированные моноклональные антитела к иммуноглобулину класса Е

Омализумаб

Антиинтерлейкин-5 (Анти-ИЛ-5)

препараты:

Меполизумаб

Антибактериальные препараты Аминопенициллины

Амоксициллин

Амоксициллин + клавулановая кислота

Амоксициллин + сульбактам

Цефалоспорины

Цефотаксим

Цефтриаксон

Цефдиторен

Цефтаролина фосанил

Макролиды

Кларитромицин

Рокситромицин

Азитромицин

Джозамицин

Тетрациклины

Доксициклин

Фторхинолоны

Левофлоксацин

Моксифлоксацин

Гемифлоксацин

Ципрофлоксацин

Противовирусные препараты

Ингибиторы нейраминидазы

ОсельтамивирЗанамивир

Препараты анальгезирующего и антипиретического действия

Парацетамол

Ибупрофен

Мелоксикам

Противокашлевые препараты

Бутамират

Пренокcдиазин

Леводропропизин

Эрдостеин

Мукоактивные препараты

Ацетилцистеин

Карбоцистеин

Амброксол

Препараты солодки Термопсис сироп с солодкой Алтея лекарственного корни Тимьяна ползучего трава

Гвайфенезин Терпингидрат

Комбинированные β_2-агонисты короткого действия + антихолинергические препараты короткого действия

Ипратропия бромид + фенотерол

Комбинированные β_2-агонисты длительного действия + антихолинергические препараты длительного действия

Аклидиния бромид + *формотерол*

Гликопиррония бромид + индакатерол

Вилантерол + умеклидиния бромид

Олодатерол + тиотропия бромид

Метилксантины

АминофиллинТеофиллин

Ингибитор фосфодиэстеразы 4

Рофлумиласт

Острый бронхит

Острый бронхит (ОБ) - самолимитирующее заболевание, обусловленное острым полиэтиологическим воспалением слизистой бронхиального дерева, проявляющееся кашлем продолжительностью до 2-3 нед с мокротой или без нее и общими симптомами интоксикации.

Эпидемиология

Эпидемиология ОБ неотъемлемо связана с другими острыми респираторными заболеваниями, в частности с вирусной патологией, в связи с этим число больных зависит от сезонности. Достоверная статистика ОБ затруднена в связи с тем, что

часто диагноз ОБ подменяется диагнозом ОРВИ. Заболеваемость ОБ среди взрослого городского населения в России составляет в среднем 8,4 обращения/1000 человек. В популяции средняя общая заболеваемость составляет около 5%. Основной пик заболеваемости приходится на осенне-зимний период, когда в определенных коллективах (детских садах, школах, вузах и т.д.) заболеваемость может достигать 40%.

Факторами риска развития ОБ являются:

■ аллергические заболевания [в том числе бронхиальная астма (БА), аллергический ринит (АР), аллергический конъюнктивит];

■ гипертрофия носоглоточных и нёбных миндалин;

■ иммунодефицитные состояния;

■ курение (в том числе пассивное);

■ пожилой и детский возраст;

■ воздушные поллютанты (пыль, химические агенты);

■ переохлаждение;

■ очаги хронических инфекций верхних дыхательных путей (ДП).

Этиология и патогенез

ОБ является полиэтиологическим заболеванием и может вызываться как инфекционными, так и неинфекционными факторами. В табл. 1.1 представлены основные этиологические факторы.

Основная этиология ОБ - вирусная, на нее приходится 90-95% всех случаев заболевания, только 5-10% - на остальные факторы, включая бактериальные. Наиболее часто встречаются микоплазменные и хлами-дийные бронхиты. Однако следует помнить, что как вакцинированные, так и переболевшие коклюшем, в связи с угасанием иммунитета, могут повторно заболеть в облегченной форме с клинической картиной бронхита. Этиологическая роль пневмококка, гемофильной палочки и моракселлы не доказана.

Таблица 1.1. Этиология острого бронхита

Этиология	Этиологический фактор
Вирусная	Вирусы гриппа А и В, парагриппа, респираторный синцитиальный вирус, корона-вирус, аденовирус, метапневмовирус, бокавирус, риновирусы
Бактериальная	*Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, Bordetella pertussis, Bordetella parapertussis*
Неинфекционная	Токсико-химические факторы (пары кислот, угарный и сернистый газы, пары аммиака и бензина и др.). Физические факторы (холодный и горячий воздух). Аллергические факторы (бытовые, пыльцевые, эпидермальные и др.)

В патогенезе ОБ выделяют острую стадию, непосредственно связанную с попаданием возбудителя заболевания на эпителий слизистой бронхов, что приводит к активации клеток воспаления и высвобождению цитокинов. Данная стадия длится от 1-5 сут после инфицирования. Вторая стадия - затяжная - характеризуется формированием транзиторной гиперреактивности слизистой трахеобронхиального дерева. Предполагается, что формирование бронхиальной гиперчувствительности может возникать в связи с дисбалансом тонуса адренергической и холинергической вегетативных систем, который сохраняется в течение 1-3 нед.

В развитии ОБ играют роль следующие патофизиологические механизмы:

■ снижение эффективности факторов местной иммунологической защиты;

■ нарушение функции мукоцилиарного клиренса слизистой бронхов. Нарушения в механизмах нервной

и гуморальной регуляции приводят к нарушению:

■ вязкости бронхиального секрета;

■ содержания лизоцима, секреторной фракции иммуноглобулина класса А (IgA) и сульфатов.

Основной путь инфицирования слизистой бронхов - воздушно-капельный, но возможны гематогенный и лимфогенный пути проникновения инфекции и токсических веществ. Наибольшей тропностью к эпителию ДП и токсическим повреждением слизистой бронхов обладают вирусы гриппа. Известно, что вирусы гриппа приводят к гибели ресничек эпителия ДП, нарушают трофику бронхов за счет поражения нервных проводников. Под влиянием вируса гриппа угнетается фагоцитоз, нарушается местная иммунологическая защита, в результате чего активируется бактериальная флора, находящаяся в верхних ДП и ганглиях.

Классификация

Общепринятой классификации ОБ не существует. Согласно Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10), в зависимости от этиологии ОБ классифицируется следующим образом:

■ J20.0 Острый бронхит, вызванный *Mycoplasma pneumoniae;*

■ J20.1 Острый бронхит, вызванный *Haemophilus influenzae;*

■ J20.2 Острый бронхит, вызванный стрептококком;

■ J20.3 Острый бронхит, вызванный вирусом Коксаки;

■ J20.4 Острый бронхит, вызванный вирусом парагриппа;

■ J20.5 Острый бронхит, вызванный респираторным синцитиальным вирусом;

■ J20.6 Острый бронхит, вызванный рино-вирусом;

■ J20.7 Острый бронхит, вызванный эхо-вирусом;

■ J20.8 Острый бронхит, вызванный другими уточненными агентами;

■ J20.9 Острый бронхит неуточненный. Клинически можно выделить следующие формы ОБ.

■ По этиологии:

- вирусный;

- бактериальный;

- аллергический;

- токсический;

- ожоговый.

■ По характеру воспаления слизистой оболочки (СО) бронхов:

- катаральный (поверхностное воспаление);

- отечный (с отеком слизистой бронхов);

- гнойный (гнойное воспаление).

■ По локализации ОБ подразделяется на дистальный и проксимальный. Кроме того, клинически выделяется

форма неосложненного ОБ и осложненного ОБ (бронхиальная обструкция).

Клиническая картина

В клинической картине ОБ вирусной этиологии можно выделить два основных симптомокомплекса: интоксикационный и респираторный. Клиническая картина будет характеризоваться особенностями вызвавшего ОБ вируса. В острую стадию интоксикационный синдром проявляется общей слабостью, чувством «ломоты» в теле, могут возникать боль в мышцах ног, повышенная потливость, познабливание или озноб, субфебрильная или фебрильная температура тела, иногда при трахеобронхите температура тела может оставаться нормальной. Респираторный синдром в остром периоде проявляется грубым, звучным, нередко «лающим» и приступообразным кашлем, который в первые 2-3 дня чаще бывает непродуктивным или с отделением незначительного количества трудноотделяемой мокроты. Нередко в этот период кашель сопровождается чувством боли и «саднения» в горле и за грудиной, охриплостью голоса. На 2-3-й дни болезни кашель становится продуктивным с отделением слизистой или слизисто-гнойной мокроты. Иногда на всем протяжении заболевания кашель может оставаться непродуктивным. У некоторых больных при возникновении бронхиальной обструкции возможно появление чувства заложенности в груди и одышки, значительно усиливающейся при физической нагрузке. Во второй стадии ОБ - затяжной - основным клиническим проявлением болезни является кашлевой синдром, который может сохраняться до 2-3 нед. Отличительные особенности клинической картины бактериального ОБ указаны в табл. 1.2.

Таблица 1.2. Особенности клинической картины острого бронхита бактериальной этиологии

Бактериальный возбудитель	Клинические проявления
Mycoplasma pneumoniae	Чаще встречается в замкнутых организованных коллективах молодых людей 16-40 лет. Выраженные слабость и потливость, миалгия, артралгия, лимфаде-нопатия, длительный субфебрилитет. Боль в горле, осиплость голоса, затяжной малопродуктивный кашель до 6 нед
Chlamydia pneumoniae	Болеют в основном пациенты среднего возраста, 40-60 лет. Длительный субфебрилитет. Ринит, назофарингит, конъюнктивит, чаще сухой длительный кашель или кашель со слизистой мокротой
Bordetella pertussis	Могут болеть взрослые, до 5%, ранее в детстве привитые или переболевшие. Возможен субфебрилитет Возможен ринит, кашель спазматический, непродуктивный или со слизистой мокротой до 4-6 нед

Диагностика

Диагноз ставится методом исключения и основывается на клинической картине.

Диагностика ОБ основывается на данных анамнеза, анализа эпидемиологической ситуации, а также на оценке этиологических факторов и клинических проявлений заболевания.

При неосложненном ОБ клинические проявления скудные. Осмотр, пальпация и перкуссия грудной клетки не выявляют отклонений от нормы, при аускультации легких возможно появление жесткого дыхания и иногда небольшого количества рассеянных сухих хрипов, выслушиваемых на фазе вдоха. При скоплении в бронхах жидкого секрета возникают незвучные влажные хрипы.
При осложненном бронхиальной обструкцией ОБ клинически выявляются все проявления синдрома бронхиальной обструкции: экспираторная одышка, усиливающаяся при физической нагрузке, свистящее дыхание, при аускультации легких рассеянные сухие свистящие и жужжащие хрипы на удлиненной фазе выдоха.

Лучевая диагностика, данные гемограммы обычно не изменены. Диагностическое значение имеет исследование мокроты на наличие и выраженность «гнойности», хотя характер мокроты не является достаточным предиктором бактериальной инфекции. Клинические признаки бронхиальной обструкции требуют исследования функции внешнего дыхания. Основным подтверждением наличия нарушения бронхиальной проходимости будет уменьшение объема форсированного выдоха за 1-ю секунду ($ОФВ_1$).

При подозрении на бактериальную природу ОБ необходимо провести дополнительное обследование. В клинической практике чаще прибегают к серологическим методам диагностики [выявление специфических IgA, иммуноглобулинов класса G (IgG), класса M (IgM)], так как прямые методы довольно трудоемки и дорогостоящи.

Дифференциальная диагностика

При остром кашле наиболее важна дифференциальная диагностика между ОБ

и внебольничной пневмонией (ВП). Важную роль в дифференциальной диагностике между этими заболеваниями играют лабораторные и инструментальные методы исследования. При проведении дифференциальной диагностики между ОБ и ВП стандартными лабораторными тестами являются определение повышения числа лейкоцитов в периферической крови по клиническому анализу (до $10,4\times10^9$/л и более) и избыточное содержание сывороточного С-реактивного белка (СРБ) (выше 150 мг/л), что достоверно свидетельствует о наличии пневмонии. Особое значение приобретает лучевая диагностика [традиционная рентгенография и компьютерная томография (КТ)] органов грудной клетки, назначение которой необходимо при подозрении на ВП, особенно у пациентов пожилого и старческого возраста. Дифференциально-диагностический ряд ОБ и других заболеваний представлен в табл. 1.3.
Лечение

Лечение больных ОБ в подавляющем большинстве случаев проводится в амбулаторных условиях. Госпитализации подлежат пациенты с тяжелой интоксикацией, с выраженными нарушениями бронхиальной проходимости и признаками ДН и наличием тяжелой сопутствующей легочной или иной патологии [СД, ИБС, артериальная гипертензия (АГ), хроническая болезнь почек (ХБП) и др.]. Тактика лечения приведена в табл. 1.4.

Явление гиперреактивности, возникающее вследствие воспаления и участвующее в формировании бронхиальной обструкции при ОБ, доказательно успешно контролируется β_2-агонистами короткого действия (сальбутамол, фенотерол), табл. 1.9.

Течение заболевания, исход и прогноз

Продолжительность ОБ зависит от этиологии, реактивности защитных систем организма, тяжести заболевания и колеблется от 1-2 до 5-6 нед. По продолжительности патологического процесса выделяют остротекущий (не более 2

нед) и затяжной (до 1 мес и более), который, как правило, сопряжен с развитием бронхиальной обструкции. Если ОБ возникает у больного до 3 раз и более в течение года, то его следует расценивать, как рецидивирующий и выяснять причину. Нередко такой причиной является аллергия.

Таблица 1.3. Дифференциальные диагнозы острого бронхита

Заболевание	Клинические признаки	Диагностика
ВП	Локальные признаки инфильтрата в легком: усиление голосового дрожания, притупление перкуторного звука, влажные хрипы или крепитация	Лучевая диагностика (так как нет 100% чувствительности, предиктором является клиническая картина). Лабораторные методы: повышение лейкоцитов и СРБ
Острый синусит (ОС)	Дискомфорт, боль в области придаточных пазух, затек слизи в ДП	КТ придаточных пазух носа
Коклюш	Пароксизмальный кашель с характерным инспираторным «вскриком» и рвотой (без видимых причин) длительностью более 2 нед	Анализ эпиданамнеза (контакт с больным). Обнаружение *Bordetella pertussis* в мазках из носоглотки в катаральном периоде болезни и мокроте в спазматическом периоде. Положительная полимеразная цепная реакция
Аллергия	Упорный, приступообразный кашель (часто в ночные часы) без признаков интоксикации. Полное исчезновение симптомов болезни после элиминации аллергена	Аллергологический анамнез. Эозинофилия в крови и мокроте. Аллергологическое обследование
БА	Приступообразное и волнообразное течение. Положительный эффект от β_2-агонистов и глюкокортикоидов	Положительная медикаментозная проба на обратимость нарушения бронхиальной проходимости
Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ)	Связь с длительным стажем курения, коробочный перкуторный звук	Стойкая необратимая или частично обратимая обструкция при спирографии, пульсоксиметрия
Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ)	Изжога, кашель после обильного приема пищи, в положении лежа, облегчение при перемене положения, приеме антацидов	Эзофагогастроскопия. Суточная pH-метрия

Таблица 1.4. Тактика ведения пациента с острым бронхитом в амбулаторных условиях

Мероприятия	Предпринимаемые действия
Общие назначения	Постельный режим, пребывание в тепле (независимо от темперы тела) - в первые дни болезни. Обязательное прекращение курения табака, максимально исключить контакт с любыми аэрополлютантами (химические вещества, пыль). Питание дробное и частое, до 4-6 раз в день, пища легкоусвояемая, щадящая, в тепловом режиме, с исключением раздражающих продуктов. Обильное питье до 2-2,5 л различной жидкости в теплом виде (при отсутствии противопоказаний)
Лекарственные назначения Терапевтическая тактика при ОБ - это сочетание этиотропных, патогенетических и симптоматических препаратов, зависящее от этиологического фактора, выраженности общих симптомов, характера мокроты, отсутствия или наличия бронхиальной обструкции	Нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП) [снижают повышенную температуру тела, улучшают общее состояние и самочувствие больных, уменьшают головную боль (ГБ), чувство ломоты в теле и обладают противовоспалительным действием], табл. 1.5
	Управление кашлем - противокашлевые или отхаркивающие в зависимости от характера кашля.

	Противокашлевые препараты назначаются в первые дни болезни. Изнуряющий непродуктивный кашель при ОБ обусловлен гиперреактивностью и/или трахеобронхиальной дискинезией (табл. 1.6).
Мероприятия	Предпринимаемые действия
	Через 2-3 дня кашель становится продуктивным - показание для назначения мукоактивных препаратов (табл. 1.7)
	Этиотропная терапия. Противовирусная терапия проводится только в случае ОБ, ассоциированного с вирусом гриппа. Антибактериальная терапия при неосложненном ОБ назначается только при доказанной бактериальной этиологии заболевания - коклюш, микоплазма или хламидия (табл. 1.8)
	Бронхиальная обструкция - назначение бронходилататоров короткого действия

Таблица 1.5. Препараты анальгезирующего и антипиретического действия

Препарат	Направленность действия	Суточная доза
Парацетамол*	Блокирует синтез простагландинов в центральной нервной системе (ЦНС) за счет угнетения циклооксигеназы (ЦОГ) 1-го и 2-го типов, воздействуя на центры боли и терморегуляции. Умеренно выраженное противовоспалительное действие. Обладает слабым эффектом, противовоспалительным, мембраностабилизирующим действием, стимулирует пролиферацию Т-лимфоцитов	Через 1-2 ч после еды 0,5-1,0 г до 4 р/сут. Максимальная суточная доза 4,0 г
Ибупрофен	Угнетает ЦОГ 1-го и 2-го типов, нарушает метаболизм арахидоновой кислоты, уменьшает количество в очаге воспаления, подавляет экссудативную и пролиферативную фазы воспаления	0,2-0,4 г 3-4 р/сут. Максимальная суточная доза 1,2 г
Мелоксикам	Селективный ингибитор ЦОГ-2. Оказывает выраженное противовоспалительное, анальгетическое и антипиретическое действие	Общую суточную дозу следует принимать в один прием, во время еды, 7,5 мг, максимальная доза 15 мг

* Предпочтение следует отдать парацетамолу, основными фармакологическими эффектами которого являются анальгезирующее, антипиретическое и умеренно выраженное противовоспалительное действия. Однако следует избегать назначения комбинированных препаратов симптоматического действия на основе парацетамола, неконтролируемый прием которых может привести к передозировке парацетамолом и поражению печени.

Таблица 1.6. Противокашлевые препараты

Группа препаратов	Направленность действия	Препараты
Ненаркотические препараты центрального действия	Уменьшают возбудимость кашлевого центра. Не угнетают дыхательный центр. Не обладают седативным действием	Бутамират 20 мг × 3 р/сут
Препараты периферического действия	Блокируют периферические кашлевые рецепторы. Обладают местноанестезирующим действием.	Преноксдиазин 100 мг 3-4 р/сут. Леводропропизин 60 мг 3 р/сут

	Не угнетают дыхание. Не провоцируют лекарственную зависимость и привыкание	

Таблица 1.7. Мукоактивные препараты

Группа препаратов	Направленность действия	Препараты
Муколитики	Прямое воздействие на секрет - разрывают дисульфидные связи гликопротеинов слизи	Ацетилцистеин 0,2 г × 2-3 р/день
Мукорегуляторы	Регуляция выработки секрета железистыми клетками - нормализация биохимического состава бронхиальной слизи	Карбоцистеин в начале лечения - по 0,75 г 3 р/сут, затем 1,5 г/сут в 3-4 приема
Поверхностно-активные и разжижающие средства	Стимуляция продукции сурфактанта - снижение адгезии секрета, местное муколитическое действие	Амброксол 30 мг 2-3 р/сут первые 2-3 дня, затем по 30 мг 2 р/сут
Отхаркивающие, мукокинетики	Стимуляция гастропульмонарного рефлекса - усиление активности мерцательного эпителия, усиление секреции бронхиальными железами	Препараты солодки, термопсиса, корня алтея, тимьяна. Гвайфенезин 200-400 мг вещества, 3-4 р/сут. Терпингидрат 0,25-0,5 г 2-3 р/день

Таблица 1.8. Препараты этиотропного действия

Группа препаратов	Направленность действия	Препараты
Антибактериальные препараты	Антибактериальные препараты при неосложненном ОБ назначаются только при доказанной бактериальной этиологии заболевания, такой как микоплазма, хламидия или бордетелла. Препараты эффективны против внутриклеточных микроорганизмов - микоплазм, хламидий, хорошо проникают в цитоплазму пораженной клетки, создают высокую концентрацию антибактериального вещества. В лечении коклюша эффективны антибиотики группы макролидов и тетрациклина	Макролиды. Азитромицин 500 мг/сут за 1 прием в течение 3 дней. Кларитромицин 250 мг 2 р/сут в течение 7 дней. Джозамицин 500 мг × 3 р/сут
		Респираторные фторхинолоны. Левофлоксацин 0,5 г 1 раз в день. Гемифлоксацин 0,32 г 1 раз в день. Моксифлоксацин 0,4 г 1 раз в день
		Тетрациклины. Доксициклин 200 мг/сут в 1-й день лечения, в последующие дни - по 100-200 мг/сут
Противовирусные препараты	Этиотропную противовирусную терапию следует проводить только в случае ОБ, ассоциированного с вирусом гриппа. Рекомендуются препараты двух групп: блокаторы М2-каналов и ингибиторы нейраминидазы	Блокаторы М2-каналов Ремантадин. Таблетки принимаются после еды. 1-е сутки - 100 мг 3 раза, во 2-е, 3-и сутки - 100 мг 2 раза, 100 мг на 4-й день

		Ингибиторы нейраминидазы. Осельтамивир 75 мг 2 р/день в течение 5 дней. Занамивир Порошок для ингаляций 5 мг. По 2 ингаляции 2 р/день (20 мг) в течение 5 дней

Таблица 1.9. β_2-Агонисты короткого действия

Название препарата	Рекомендованные дозы
Сальбутамол	Аэрозоль для ингаляций дозированный 100 мкг/доза по 2 ингаляционных дозы до 4 раз в день. Аскорил• (таблетки, сироп) - активные ингредиенты: сальбутамол, бромгек-сина гидрохлорид, гвайфенезин по 1 таблетке 3 р/день; по 10 мл 3 р/день
Фенотерол	Таблетки 5 мг внутрь по 1-2 таблетки до 4 раз в день; аэрозоль 100 мкг по 2 дозы до 3-4 раз в день

В большинстве случаев ОБ наблюдается полное выздоровление. Однако в случаях гнойного бронхита может остаться фиброзное утолщение бронхов, которое приводит, вследствие рубцового сужения, к формированию необратимого нарушения бронхиальной проходимости. Развитие обструктивного синдрома может приводить к затяжному течению ОБ и трансформации его в хроническую форму.

У некоторых больных после перенесенного острого трахеобронхита кашель (надсадный, «лающий», мучительный) может оставаться и беспокоить от 2 до 6 нед вследствие повышения чувствительности рефлексогенных зон СО бронхов к воздействию различных факторов. Приступы его могут провоцироваться любыми раздражающими воздействиями (низкая или высокая температура воздуха, резкие запахи, табачный дым и др.).

ОБ может осложняться очаговой, реже долевой пневмонией, особенно у лиц пожилого и старческого возраста. Подозрение должно возникнуть в тех случаях, когда у больного ухудшается самочувствие, длительно сохраняется повышенная температура тела или вновь повышается после нормализации или снижения, усиливается кашель, появляются или усиливаются гнойность отделяемой мокроты, появляются одышка, цианоз. Изменения клинической картины и течения заболевания должны явиться поводом для проведения углубленного клинико-лабораторного и лучевого обследования больного.

Литература

1. Игнатова Г.Л., Белевский А.С. Важные особенности лечения острого бронхита // Практическая пульмонология. 2016. № 2. С. 80-84.

2. Костюкевич О.И. На приеме пациент с острым бронхитом. Размышления терапевта // РМЖ. 2016. № 16. С. 1088-1093.

3. Лещенко И.В. Острый бронхит: диагностика, дифференциальная диагностика, рациональная терапия // РМЖ. 2013. № 26. С. 1249.

4. Пульмонология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Чуча-лина А.Г. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2013.

5. Респираторная медицина. Руководство / под ред. академика РАН А.Г. Чуча-лина 2 издание. М.: Литтерра, 2017. Т. 2.С. 13-29.

6. Шмелева Н.М., Шмелев Е.И. Современные аспекты мукоактивной терапии в пульмонологической практике // Тер. архив. 2013. № 3. Р. 107-109.

Хроническая обструктивная болезнь легких

Хроническая обструктивная болезнь легких (ХОБЛ) - распространенное заболевание, которое можно предотвратить и лечить, характеризующееся персистирующими респираторными симптомами и ограничением скорости воздушного потока, связанными с бронхиальными и/или альвеолярными нарушениями, обычно вызываемыми значительным воздействием повреждающих частиц или газов (GOLD, 2019).

Эпидемиология

ХОБЛ является одной из ведущих причин заболеваемости и смертности во всем мире, что приводит повсеместно к росту давления на общество экономической и социальной нагрузки. Распространенность ХОБЛ, заболеваемость и смертность неодинаковы как в разных странах, так и между различными группами населения внутри одной страны. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), в 2010 г. в мире насчитывалось 384 млн больных ХОБЛ, что составило 11,7% населения земного шара. В настоящее время ХОБЛ - единственная болезнь, распространенность которой продолжает расти во всем мире.

В странах Европы число больных ХОБЛ составляет 5-10% всего населения. Среди людей старше 40 лет ХОБЛ выявляется у 5-10%, причем мужчины болеют чаще, чем женщины. Среди людей старше 70 лет ХОБЛ болеют 20% мужчин и 15% женщин. По данным официальной статистики, на 2013 г. в России было зарегистрировано 2,36 млн пациентов с ХОБЛ. Однако независимые исследования (исследование GARD под руководством Чучалина А.Г.) выявило 22,99 млн пациентов с ХОБЛ, что составило 15,3% населения России.
По данным ВОЗ, ежегодно в мире от ХОБЛ умирают около 3 млн человек, что вывело это заболевание (по данным на 2015 г.) на 4-е место среди 10 ведущих причин смерти в мире, а в странах со средне-высоким уровнем дохода - на 3-е место. Такое увеличение смертности от ХОБЛ объясняется как распространенностью курения в развивающихся странах, так и старением населения в странах с высоким уровнем дохода. Распространенность ХОБЛ, как ожидается, возрастет в течение следующих 30 лет, и к 2030 г. число смертей, связанных с этим заболеванием, может достичь более 4,5 млн в год.

Этиология и патогенез

Факторы риска

В развитии ХОБЛ играют роль как эндогенные факторы, так и воздействие факторов внешней среды. Во всем мире курение сигарет является наиболее часто встречающимся фактором риска развития ХОБЛ. У курильщиков сигарет чаще встречаются респираторные симптомы, нарушения функции легких, более интенсивно ежегодно снижается $ОФВ_1$, и они имеют большую смертность по сравнению с некурящими. Другие виды табака (например, трубки, сигары, кальян) и марихуана также являются факторами риска развития ХОБЛ. В настоящее время Россия занимает одно из первых мест в мире по потреблению табака. По данным Росстата, в России курят 65% мужчин и до 30% женщин.

Курение табака - не единственный фактор риска, по данным эпидемиологических исследований, выявлено наличие хронического ограничения скорости воздушного потока также у некурящих. Однако среди больных ХОБЛ соотношение «курильщики/не курильщики» составляет 14:3. У пациентов, которые никогда не

курили, по сравнению с курильщиками ХОБЛ протекает с менее выраженными симптомами, имеет более легкие формы болезни и низкие показатели системного воспаления. Фактором риска развития ХОБЛ т акже является пассивное вдыхание табачного дыма за счет увеличения общей нагрузки на легкие вдыхаемых частиц и газов. Курение во время беременности может представлять опасность для плода, приводя к снижению массы тела плода в утробе матери и, возможно, угнетению иммунной системы.
Способствуют развитию ХОБЛ и продукты неполного сгорания углеводородов, используемых в быту. Древесина, навоз животных, хворост и уголь при сжигании на открытом огне или в плохо функционирующих печах могут привести к очень высокому уровню загрязнения воздуха внутри помещений. Существует все больше доказательств того, что использование органических соединений углерода во многих развивающихся странах в качестве основных видов топлива в процессе приготовления пищи может провоцировать развитие ХОБЛ у женщин.

Этиологическую роль также могут играть профессиональные вредности. В Европе и Северной Америке вклад загрязнения воздуха на рабочем месте в развитие ХОБЛ оценивается как 15-20%. Вероятно, этот вклад существенно больше в странах, где профессиональные вредности контролируются менее тщательно. Загрязнение воздуха на рабочем месте биологической, минеральной пылью, газами и дымом ассоциировалось с большей распространенностью ХОБЛ.

Эндогенные факторы риска включают генетические, эпигенетические и другие характеристики пациента, такие как бронхиальная гиперреактивность и БА в анамнезе, а также перенесенные тяжелые респираторные инфекции в детском возрасте. Существование бронхиальной гиперреактивности рассматривается как фактор риска развития ХОБЛ, независимый от наличия БА. Другим фактором риска развития ХОБЛ является присутствие симптомов хронического бронхита.

Предрасполагающим фактором к развитию ХОБЛ является врожденный дефицит α_1-антитрипсина (аутосомно-ре-цессивное наследственное заболевание), который выявляется менее чем в 1% случаев. Другие генетические факторы предрасположенности к ХОБЛ изучаются, их вклад в развитие заболевания в настоящее время недостаточно ясен. Однако наследственный характер заболевания объясняет случаи его семейного возникновения.
Развитие ХОБЛ - результат сложного взаимодействия между генами и окружающей средой. Курение сигарет является главным фактором экологического риска развития ХОБЛ, но следует учитывать, что даже у тяжелых курильщиков развитие ХОБЛ отмечено менее чем в 50% случаев в течение жизни.

Патогенез

Воспаление дыхательных путей

Вдыхание сигаретного дыма или других вредных частиц, таких как дым от сгорания углеводородов, используемых в качестве топлива, вызывает хронические воспалительные реакции в легких. Это хроническое воспаление может вызвать разрушение паренхимы легкого, что приводит к эмфиземе и нарушению нормальных репаративных процессов и защитных механизмов, ведущему к фиброзу ДП. Эти патологические изменения способствуют развитию «воздушных ловушек», гиперинфляции легких и прогрессивному ограничению скорости воздушного потока.
Предполагается, что воспаление в ДП больных ХОБЛ является модификацией нормального воспалительного ответа ДП на хронические раздражители, такие как сигаретный дым и другие. Механизмы развития этого воспаления могут определяться генетическими особенностями.

Воспаление при ХОБЛ характеризуется повышением количества нейтрофилов, макрофагов и Т-лимфоцитов (особенно $CD8^+$) в различных частях ДП и легких. У ряда пациентов с наличием клинического «перекреста» ХОБЛ с астмой отмечается постоянное повышение уровня эозинофилов, у некоторых больных количество эозинофилов повышается только в период обострения болезни. Повышенное число воспалительных клеток у пациентов с ХОБЛ обнаруживают как в проксимальных, так и в дистальных ДП.

Оксидативный стресс, т.е. выделение в воздухоносных путях повышенного количества свободных радикалов, обладает мощным повреждающим действием на все структурные компоненты легких и приводит к необратимым изменениям легочной паренхимы, ДП, сосудов. Биомаркеры окислительного стресса (например, перекись водорода, 8-изопростан) повышаются в конденсате выдыхаемого воздуха, мокроте и системном кровотоке больных ХОБЛ. Окислительный стресс дополнительно увеличивается во время обострений заболевания.
Важное место в патогенезе ХОБЛ занимает дисбаланс системы «протеазы-антипротеазы», который возникает в результате как увеличенной продукции или повышения активности протеаз, так и снижения активности или уменьшения продукции антипротеиназ. Данный дисбаланс часто является следствием воспаления, индуцированного ингаляционным воздействием повреждающих веществ.

Основными патофизиологическими механизмами при ХОБЛ являются формирование ограничения воздушного потока и легочная гиперинфляция (ЛГИ), которая бывает статической и динамической.

Экспираторное ограничение воздушного потока является основным патофизиологическим нарушением при ХОБЛ. В его основе лежат как обратимые, так и необратимые компоненты. К необратимым относятся:

- фиброз и сужение просвета ДП;
- потеря эластичной тяги легких вследствие альвеолярной деструкции;
- потеря альвеолярной поддержки просвета малых ДП.

К обратимым причинам относятся:

- накопление воспалительных клеток, слизи и экссудата плазмы в бронхах;
- сокращение гладкой мускулатуры бронхов;
- динамическая гиперинфляция (т.е. повышенная воздушность легких) при физической нагрузке.

ЛГИ возникает в результате неполного опорожнения альвеол (воздушная ловушка) во время выдоха вследствие потери эластической тяги легких (статическая ЛГИ) или недостаточного времени выдоха в условиях выраженного ограничения экспираторного воздушного потока во время физической нагрузки (динамическая ЛГИ).

Развитию эмфиземы предшествуют сужение просвета и уменьшение числа терминальных бронхиол.

Функционально ЛГИ характеризуется повышением легочных объемов (функциональной остаточной емкости, остаточного объема, общей емкости легких) и снижением емкости вдоха. Нарастание динамической ЛГИ происходит во время выполнения физической нагрузки, вследствие учащения частоты дыхания (ЧД), укорочения времени выдоха и еще большей задержки выдыхаемого воздуха на уровне альвеол.

Неблагоприятными последствиями ЛГИ являются:

■ уплощение диафрагмы, которое приводит к нарушению ее функции и функции других дыхательных мышц;

■ ограничение возможности увеличения дыхательного объема во время физической нагрузки;

■ нарастание гиперкапнии при физической нагрузке;

■ создание внутреннего положительного давления в конце выдоха;

■ повышение эластической нагрузки на респираторную систему. Изменение емкости вдоха вследствие ЛГИ обладает очень высокой корреляционной связью с одышкой и толерантностью пациентов к физическим нагрузкам.

Нарушения газообмена

ХОБЛ тяжелого течения характеризуется развитием гипоксемии и гиперкапнии. Основным патогенетическим механизмом гипоксемии является нарушение вентиляционно-перфузионного отношения - V_A/Q баланса (V_A - альвеолярная вентиляция, Q - сердечный выброс). Участки легких с низким соотношением V_A/Q вносят основной вклад в развитие гипоксемии. Наличие участков с повышенным отношением V_A/Q ведет к увеличению физиологического мертвого пространства, вследствие чего для поддержания нормального уровня парциального напряжения углекислого газа в артериальной крови ($PaCO_2$) требуется увеличение общей вентиляции легких. Увеличения шунтирования кровотока при ХОБЛ обычно не происходит, за исключением особо тяжелых случаев обострения, требующих проведения респираторной поддержки.

Гиперсекреция слизи

Гиперсекреция слизи приводит к возникновению хронического продуктивного кашля, который является признаком хронического бронхита и не всегда ассоциирован с ограничением воздушного потока. С другой стороны, не все пациенты с ХОБЛ имеют симптомы гиперсекреции слизи. Когда они присутствуют, гиперсекреция слизи связана с увеличением числа бокаловидных клеток и увеличенными подслизистыми железами вследствие хронического раздражения ДП с помощью сигаретного дыма или других вредных агентов. Кроме этого, некоторые медиаторы воспаления и протеиназы через активацию рецептора эпидермального фактора роста (EGFR) стимулируют гиперсекрецию слизи.

Легочная гипертензия

Легочная гипертензия (ЛГ) может развиваться уже на поздних стадиях ХОБЛ вследствие обусловленного гипоксией спазма мелких артерий легких, который в конечном счете приводит к структурным изменениям: гиперплазии интимы и, позднее, гипертрофии/гиперплазии гладкомышечного слоя. В сосудах отмечаются воспалительная реакция, сходная с реакцией в ДП, и дисфункция эндотелия. Прогрессирующая ЛГ может приводить к гипертрофии правого желудочка (ПЖ) и в итоге - к правожелудочковой недостаточности (легочному сердцу).

Системные эффекты

У большинства пациентов с ХОБЛ имеются сопутствующие хронические заболевания, связанные с теми же факторами риска, т.е. курением, старением и маломобильностью, которые могут оказать существенное влияние на состояние здоровья и выживание. Ограничение скорости воздушного потока, в частности гиперинфляция, влияет на сердечную функцию и газообмен. Хроническая циркуляция медиаторов воспаления может способствовать атрофии скелетных мышц и кахексии

и инициировать или ухудшить сопутствующие заболевания, такие как ИБС, сердечная недостаточность (СН), остеопороз, нормоцитар-ная анемия, диабет и метаболический синдром.

Классификация

ХОБЛ по МКБ-10 кодируется под рубриками J44.0-J44.9.

Клиническая классификация ХОБЛ в настоящее время основана на интегральной оценке тяжести больных. Она учитывает степень тяжести нарушения бронхиальной проходимости по результатам спирометрического исследования (табл. 1.10) и клинические данные о пациенте: выраженность клинических симптомов по тесту CAT (COPD Assessment Test) и выраженность одышки по шкале mMRC (modified Medical Research Council Dyspnea Scale), а также количество обострений и госпитализаций ХОБЛ за год. По оценке течения ХОБЛ все больные стратифицируются в четыре клинические группы (табл. 1.11).

Таблица 1.10. Спирометрическая (функциональная) классификация хронической обструктивной болезни легких

Стадия ХОБЛ	Степень тяжести	$ОФВ_1$/ФЖЕЛ	$ОФВ_1$, % должного
I GOLD	Легкая	<0,7 (70%)	$ОФВ_1$ ≥80%
II GOLD	Среднетяжелая	<0,7 (70%)	50% ≤$ОФВ_1$ <80%
III GOLD	Тяжелая	<0,7 (70%)	30% ≤$ОФВ_1$ <50%
IV GOLD	Крайне тяжелая	<0,7 (70%)	$ОФВ_1$ <30% или <50% в сочетании с хронической ДН

Таблица 1.11. Стратификация больных хронической обструктивной болезнью легких на клинические группы

Клиническая группа	Характеристика группы
A	Клинические симптомы мало выражены (оценка CAT* - <10; Шкала mMRC** 0-1; число обострений и госпитализаций в течение года ≤1). Низкий риск прогнозируемых обострений
B	Симптомы ХОБЛ выражены (оценка CAT≥10; Шкала mMRC≥2, число обострений и госпитализаций в течение года ≤1). Низкий риск прогнозируемых обострений
C	Клинические симптомы мало выражены (оценка CAT - <10; Шкала mMRC 0-1; число обострений и госпитализаций в течение года ≥2). Высокий риск прогнозируемых обострений
D	Симптомы ХОБЛ выражены (оценка CAT ≥10; Шкала mMRC ≥2, число обострений и госпитализаций в течение года ≥2). Высокий риск прогнозируемых обострений

* Шкала CAT отражает влияние ХОБЛ на повседневную жизнь, самочувствие пациентов и тесно коррелирует с состоянием здоровья. ** mMRC - вопросник госпиталя Святого Георгия (St. Georges Respiratory questionnaire - SGRQ) позволяет оценить нарушение физической активности, связанное с одышкой.

Оценка риска обострений

Обострения ХОБЛ определяются как резкое ухудшение респираторных симптомов, которое приводит к назначению дополнительной терапии. При оценке степени риска обострений рекомендуется выбирать наивысшую степень в соответствии с ограничением скорости воздушного потока по классификации GOLD или с частотой обострений в анамнезе. Также добавлено положение о том, что при наличии у пациента в предыдущем году даже одного обострения, приведшего к госпитализации (то есть тяжелого обострения), его следует относить к группе высокого риска.

Таким образом, схематично процесс постановки диагноза ХОБЛ выглядит следующим образом (рис. 1.1).

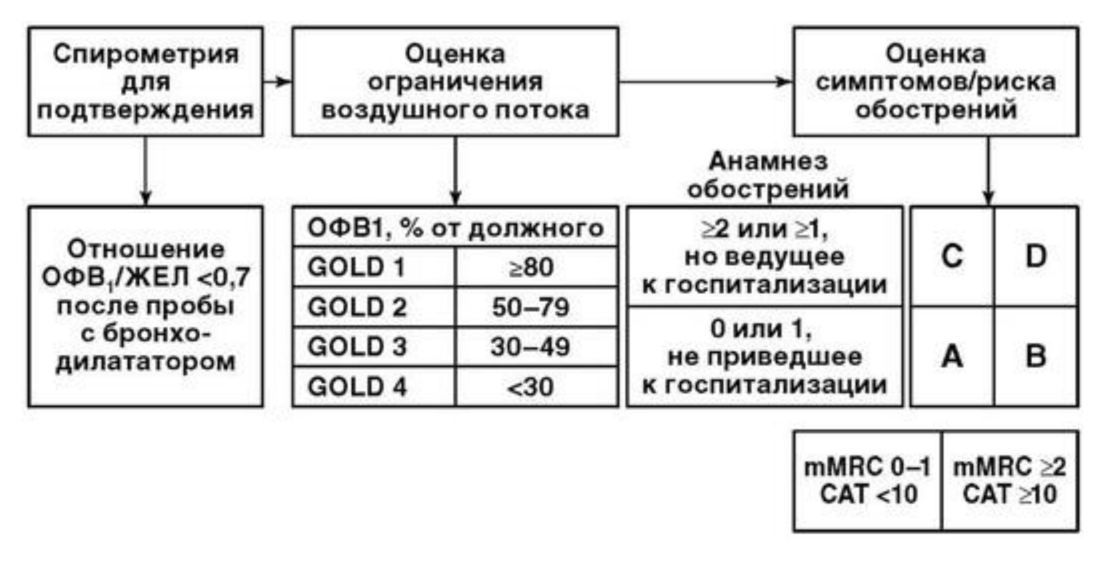


Рис. 1.1. Схема постановки диагноза хронической обструктивной болезни легких

Фенотипы хронической обструктивной болезни легких

В клинической практике выделяют два основных фенотипа больных ХОБЛ - бронхитический и эмфизематозный. Больные этих групп отличаются между собой по клинической, функциональной, рентгенологической и морфологической картине. В табл. 1.12 приводятся основные отличия фенотипов больных ХОБЛ.

В клинической практике нередко отмечается сочетание этих двух форм заболевания, т.е. смешанный эмфизематоз-но-бронхитический фенотип, который сочетает признаки того и другого типа ХОБЛ. В последние годы стали рассматриваться и другие фенотипы заболевания, например: ХОБЛ с частыми обострениями, сочетанная с астмой, быстро прогрессирующая, с выраженным системным воспалением, ХОБЛ у молодых, ХОБЛ и сердечно-сосудистые заболевания (ССЗ) и др.

С учетом вышесказанного диагноз ХОБЛ может выглядеть следующим образом:

«Хроническая обструктивная болезнь легких...» и далее следует оценка:

■ степени тяжести (I-IV) нарушения бронхиальной проходимости;

■ выраженности клинических симптомов: выраженные (CAT ≥10, mMRC ≥2), невыраженные (CAT <10, mMRC <2);

■ частоты обострений: редкие (0 - 1), частые (≥2);

■ фенотипа ХОБЛ (если это возможно);

■ осложнений (ДН, ЛГ и др.);

■ сопутствующих заболеваний.

Клиническая картина

Наличие ХОБЛ следует рассматривать у любого пациента, у которого выявляются одышка, хронический кашель или продукция мокроты и/или в анамнезе есть указания на воздействия факторов риска заболевания. При наличии анамнеза и клинических проявлений требуется проведение спирометрии для выявления постоянного ограничения воздушного потока, маркером которого является наличие постбронхолитического $ОФВ_1$/ ФЖЕЛ <0,70.

Хроническая и прогрессивная одышка является наиболее характерным симптомом ХОБЛ. Одышка - главный симптом ХОБЛ - является одной из основных причин

дискомфорта и инвалидности, связанных с этим заболеванием. Типичные больные ХОБЛ описывают свою одышку, как чувство затруднения при дыхании, тяжести в груди, нехватки воздуха или удушья. Выраженность одышки рекомендуется оценивать с помощью модифицированной шкалы mMRC.

Таблица 1.12. Отличительные особенности эмфизематозного и бронхитического фенотипов хронической обструктивной болезни легких

Признак	Эмфизематозный тип	Бронхитический тип
Возраст	Моложе	Старше
Окраска кожных покровов	Розово-серый оттенок кожи	Диффузный синий цианоз
Масса тела	Недостаточная масса тела, кахексия	Избыточная масса тела, абдоминальное ожирение
Гипотрофия мышц плечевого пояса	Свойственна, встречается часто	Не наблюдается
Отечный синдром	Отсутствует	Склонность к отекам
Гиперинфляция	Сильно выражена	Слабо выражена
Бронхиальная обструкция	Менее выражена	Более выражена
Выраженность симптомов	Одышка >кашель	Кашель >одышка
Коморбидность	Редко	Часто
Развитие и декомпенсация легочного сердца	Развивается поздно	Развивается рано
Гемограмма	Норма	Часто эритроцитоз
Обострения	Более редкие	Более частые
Продолжительность жизни	Больше	Меньше

Кашель с мокротой присутствует у 30% пациентов. Хронический кашель часто является первым симптомом ХОБЛ и часто объясняется пациентом как ожидаемое следствие курения и/или воздействия окружающей среды. Вначале кашель может быть непостоянным, но впоследствии может возникать каждый день и становиться постоянным. Хронический кашель при ХОБЛ может быть продуктивным или непродуктивным. В некоторых случаях существенное ограничение воздушного потока может развиваться без наличия кашля.

Эти симптомы могут варьироваться и предшествовать развитию ограничения воздушного потока на протяжении многих лет. Все лица, особенно с факторами риска развития ХОБЛ, у которых наблюдаются эти симптомы, должны быть обследованы для выявления их первопричины. Контроль за этими симптомами у пациентов должен быть использован для разработки соответствующих лечебных и диагностических мероприятий. Существенное ограничение скорости воздушного потока также может присутствовать без хронической одышки и/или кашля и выделения мокроты, и наоборот. Хотя ХОБЛ определяется на основе ограничения скорости воздушного потока, на практике решение обратиться за медицинской помощью, как правило, определяется влиянием симптомов на функциональное состояние пациента. Пациент может обратиться за медицинской помощью либо из-за наличия хронических респираторных симптомов, либо из-за их острого, транзиторного эпизода.

Выделение мокроты у больных ХОБЛ обычно происходит при кашле. Как правило, количество мокроты небольшое и она достаточно вязкая. Кроме того, выделение мокроты и ее объем могут быть непостоянными и определяться периодами обострения или ремиссии болезни. Для более комплексной оценки симптомов ХОБЛ рекомендуется использовать шкалу CAT.

Диагностика

Вопросы анамнеза

Подробный анамнез нового пациента с целью выявления наличия ХОБЛ должен рассмотреть следующие вопросы.

■ Воздействие на пациента факторов

риска, таких как курение и профессиональные факторы, или влияние окружающей среды.

■ История болезни, в том числе наличие астмы, аллергии, синусита или полипов носа; инфекции ДП в детстве; другие хронические респираторные и не респираторные заболевания.

■ Семейный анамнез ХОБЛ или других хронических заболеваний ДП.

■ Динамика развития симптомов: ХОБЛ, как правило, развивается у взрослых, и большинство пациентов указывают на то, что прежде чем обратиться к врачу, они испытывали в течение ряда лет одышку, особенно усиливающуюся в «зимние холода», и некоторые социальные ограничения.
■ История обострений или предыдущих госпитализаций по поводу респираторного расстройства. Пациенты могут указывать на периодическое усиление симптомов, даже если эти эпизоды не были идентифицированы как обострения ХОБЛ.

■ Наличие коморбидных заболеваний, таких как ССЗ, остеопороз, заболевания опорно-двигательного аппарата, а также злокачественные опухоли, которые могут способствовать ограничению активности.

■ Влияние болезни на жизнь пациента, в том числе ограничение физической активности, нетрудоспособность и экономические последствия, влияние на семейные отношения, чувство депрессии или тревоги, снижение благополучия и сексуальной активности.

■ Социальная и семейная поддержка, предоставляемая пациенту.

■ Возможности для снижения факторов риска, особенно отказа от курения.

Осмотр

Длительное время физикальное обследование больных ХОБЛ может быть малоинформативным. Физических признаков ограничения воздушного потока, как правило, нет до тех пор, пока не произойдет значительное ухудшение функции легких, а симптомы, обнаруженные на основе физического обследования, имеют относительно низкую чувствительность и специфичность. Ряд физических признаков, характерных для гиперинфляции легких или эмфиземы, могут присутствовать при ХОБЛ, но отсутствие их не исключает диагноз. На результаты объективного обследования могут влиять следующие факторы:

■ степень выраженности бронхиальной обструкции;

■ тяжесть эмфиземы;

■ наличие проявлений ЛГИ (симптом Кэмпбелла, симптом Гувера);

■ наличие осложнений [ДН, хроническое легочное сердце (ХЛС)];

■ наличие сопутствующих заболеваний.

Спирометрия

Спирометрия является наиболее воспроизводимым и объективным измерением ограничения скорости воздушного потока. Это неинвазивный и легкодоступный тест. Несмотря на хорошую чувствительность, оценка пиковой скорости выдоха (ПСВ) не может быть надежно использована в качестве единственного диагностического теста из-за слабой специфичности.
При спирометрии следует рассчитать параметры объема воздуха при форсированном выдохе, выполненном после максимального вдоха (ФЖЕЛ), объем воздуха, выдыхаемого в течение первой секунды этого маневра ($ОФВ_1$), и отношение

этих двух измерений ($ОФВ_1$/ФЖЕЛ). Иногда вместо отношения $ОФВ_1$/ФЖЕЛ измеряется соотношение между $ОФВ_1$ и жизненной емкостью легких (VC) $ОФВ_1$/VC, что часто приводит к снижению значений отношения, особенно при выраженном ограничении скорости воздушного потока. Спирометрическим критерием для ограничения скорости воздушного потока остается постбронхолитическое фиксированное отношение $ОФВ_1$/ФЖЕЛ <0,70. Этот критерий прост и не зависит от должных значений. Для исключения смешанных обструктивно-рестриктивных нарушений у пациентов со снижением ФЖЕЛ рекомендуется определять общую емкость легких методом бодиплетизмографии. Для оценки выраженности эмфиземы рекомендуется исследовать общую емкость легких и диффузионную способность легких. Спирометрия является только одним из параметров для установления клинического диагноза ХОБЛ и должна учитываться только в совокупности с симптомами и факторами риска.

Оксиметрия

У всех пациентов с ХОБЛ рекомендуется использование пульсоксиметрии для оценки насыщения гемоглобина кислородом (SaO_2). Пульсоксиметрия необходима для оценки насыщения артериальной крови кислородом для решения вопроса о необходимости проведения дополнительной кислородной терапии. Пуль-соксиметрию следует использовать для оценки всех пациентов с клиническими признаками, указывающими на ДН или недостаточность правых отделов сердца, а также пациентов при наличии эритроцитоза (косвенный признак гипоксемии). Проведение анализа газов артериальной крови рекомендуется пациентам с ХОБЛ при значении SaO_2 ≤92% по данным пуль-соксиметрии.

Нагрузочное тестирование и оценка физической активности

Для определения переносимости физической нагрузки пациентам с ХОБЛ рекомендуется проведение нагрузочного тестирования, например, теста с 6-минутной ходьбой или, в отдельных случаях, велоэргометрии.

Рентгенологические методы

Традиционное рентгенологическое исследование грудной клетки не является значимым для установления диагноза ХОБЛ, но оно необходимо для исключения альтернативных диагнозов и выявления сопутствующих заболеваний легких и патологий скелета грудной клетки, проявляющихся нарушениями дыхания, таких как фиброз легкого, бронхоэктазы, рак легкого, плевральные заболевания, кифосколиоз и др. Косвенными рентгенологическими признаками гиперинфляции легких могут быть уплощение диафрагмы и увеличение объема воздушного пространства грудины. КТ высокого разрешения для диагностики эмфиземы в рутинной практике не рекомендуется, за исключением подозрения на наличие бронхоэктазии или рака легкого или для определения целесообразности проведения хирургической редукции легочных объемов при выраженной эмфиземе.

Другие специальные методы диагностики

Пациентам с ХОБЛ моложе 45 лет, пациентам с быстрым прогрессированием ХОБЛ или при наличии эмфиземы преимущественно в базальных отделах легких рекомендуется определение уровня α_1-антитрипсина в крови.

При повышенной сонливости в дневное время рекомендуется проведение ночной оксиметрии для первичной скрининговой диагностики наличия синдрома апноэ во сне с последующим уточнением диагноза с помощью полисомнографии.

Дифференциальная диагностика

При первичном знакомстве с пациентом часто возникает необходимость дифференцировать ХОБЛ от ряда заболеваний со сходной симптоматикой - БА, хронического (необструктивного) бронхита, инфекции нижних дыхательных путей (НДП) (включая туберкулез), рака легкого, интерстициальных заболеваний легких и заболеваний сердечно-сосудистой системы. Основные отличительные признаки указанных нозологий приведены в табл. 1.13.

Лечение

В связи с тем, что не всегда у больных БА присутствует значимая обратимость бронхиальной обструкции, а у 25-50% пациентов с ХОБЛ наблюдается значимая обратимость, для проведения дифференциальной диагностики БА и ХОБЛ недостаточно руководствоваться только результатами бронходилатационной пробы при спирометрии. У некоторых пациентов с анамнезом астмы невозможно клинически и функционально найти четкое различие от ХОБЛ. Для таких пациентов предполагается, что у них существуют и астма, и ХОБЛ, то есть диагноз перекрытия.

Таблица 1.13. Дифференциально-диагностические признаки хронической обструктивной болезни легких

Нозология	Дифференциальные признаки
БА	Факторы риска: аллергены, некоторые производственные факторы. Отягощенная наследственность по БА и аллергии. Часто начало в молодом возрасте. Пароксизмальность и выраженность клинических проявлений, их обратимость (либо спонтанно, либо под влиянием терапии)
Бронхоэктазии	Большое количество гнойной мокроты (часто с запахом). Частые рецидивы бактериальной легочной инфекции. Аускультативно: грубые разного тембра сухие и разнокалиберные влажные хрипы. Компьютерная томография высокого разрешения (КТВР): расширение бронхов и уплотнение их стенок
Туберкулез	Эпидемиологические признаки (высокая распространенность туберкулеза в регионе). Начало в любом возрасте. Характерные рентгенологические признаки. Обнаружение ВК в мокроте
Облитерирующий бронхиолит	Начало в молодом возрасте. Отсутствие связи с курением. Указание на ревматоидный полиартрит или острое воздействие вредных газов. Патогномоничные КТВР-признаки: зоны пониженной плотности на выдохе
Хроническая сердечная недостаточность (ХСН)	Кардиологический анамнез. Характерные влажные хрипы при аускультации в базальных отделах. Рентгенография - расширение тени сердца и признаки отека легочной ткани. Функция внешнего дыхания - преобладание рестрикции над обструкцией

Лечение (немедикаментозное, медикаментозное)

При лечении ХОБЛ определяются следующие цели:

■ устранение симптомов и улучшение качества жизни;

■ уменьшение будущих рисков, т.е. профилактика обострений;

■ замедление прогрессирования заболевания;

■ снижение летальности.

Терапия ХОБЛ включает медикаментозные и немедикаментозные методы.

Медикаментозные методы лечения направлены на уменьшение или стабилизацию ограничения скорости воздушного потока и включают бронходилататоры, комбинации ингаляционных глюкокортикоидов (ИГК) и длительно действующих бронходилататоров, ингибиторы фосфо-диэстеразы-4, теофиллин, а также вакцинацию против гриппа и пневмококковой инфекции.

Нефармакологические методы включают прекращение курения, легочную реабилитацию, кислородотерапию, респираторную поддержку и хирургическое лечение.

Отдельно рассматривается терапия обострений ХОБЛ.

Отказ от курения

Отказ от курения имеет наибольшее влияние на течение ХОБЛ. Если эффективно использовать ресурсы, предназначенные для прекращения курения, то можно достичь в этом успеха у 25% пациентов. Для этого необходимо использовать как индивидуальные методы работы с пациентом, так и законодательные запреты курения, в частности в общественных местах.

Фармакотерапия отказа от курения

Никотинзаместительная терапия (никотиновая жевательная резинка, ингалятор, назальный спрей, трансдермаль-ный пластырь, сублингвальные таблетки или пастилки) достоверно обеспечивают долговременный отказ от курения, что доказано в плацебо-контролируемых исследованиях. Абсолютными медицинскими противопоказаниями к никотиновой заместительной терапии являются недавно перенесенный ИМ или инсульт, и неясным противопоказанием остается состояние после ОКС в течение первых 2 нед. Некоторые напитки, в частности кофе, соки и безалкогольные лимонады, мешают поглощению никотина. Использование в качестве одной из форм нико-тинзаместительной терапии электронных сигарет остается спорным из-за отсутствия у них изученного общего профиля безопасности.

Медикаментозная поддержка. Варени-клин, бупропион демонстрируют увеличение продолжительности отказа от курения в комплексном подходе лечения никотиновой зависимости наряду с никотинза-местительной терапией и программами психологической поддержки.

Фармакологическая терапия стабильной хронической обструктивной болезни легких

Фармакологическая терапия при ХОБЛ направлена на уменьшение симптомов, снижение частоты и тяжести обострений, а также на улучшение толерантности к физической нагрузке и состояния здоровья. Классы препаратов, обычно используемых для лечения ХОБЛ, приведены в табл. 1.14.

Лечение ХОБЛ должно быть индивидуализировано, подбор препаратов осуществляется на основании интеграционной оценки между тяжестью симптомов, ограничением скорости воздушного потока, частотой и тяжестью обострений.

Бронходилататоры

Бронходилататоры - это основные препараты лечения больных ХОБЛ, к ним относятся ингаляционные β_2-агонисты и холинергические препараты, и те и другие могут быть короткого (сохраняющийся эффект 4-6 ч) и длительного (сохраняющийся эффект 12-24 ч) действия. Препараты этих групп благоприятно влияют на бронхиальную проходимость, изменение тонуса гладких мышц в ДП, увеличивают скорость выдоха ($ОФВ_1$), что приводит к уменьшению воздушных ловушек и гиперинфляции легких. Для предотвращения или уменьшения симптомов ХОБЛ прием бронходилататоров осуществляется на регулярной основе. Однако брон-

ходилататоры короткого действия, как правило, используются только в качестве препаратов для устранения симптомов, использовать их на постоянной основе не рекомендуется.
В зависимости от воздействия на адренергические или холинергические рецепторы, участвующие в формировании нарушения бронхиальной проходимости, выделяют β_2-агонисты и антихолинергические препа раты.

β_2-Агонисты

Основным действием β_2-агонистов является расслабление гладкой мускулатуры бронхов через стимуляцию β_2-адренергических рецепторов. Существуют препараты короткого действия (КДБА) и длительного действия (ДДБА). КДБА могут быстро облегчить симптомы ХОБЛ и эффективны в пределах 4-6 ч, однако они практически не влияют на течение заболевания. ДДБА при регулярном использовании способны не только значительно улучшать ОФВ$_1$, легочные объемы и одышку, но и оказывают положительный эффект на состояние здоровья, частоту обострений и количество госпитализаций. При лечении ХОБЛ, в отличие от БА, ДДБА могут использоваться без ИГК в виде монотерапии.

Таблица 1.14. Классы препаратов для лечения хронической обструктивной болезни легких

Международное непатентованное наименование препарата	Тип ингалятора	Форма для небу-лайзера	Форма для приема внутрь	Инъекционная форма	Длительность действия
β_2-Агонисты короткого действия (КДБА)					
Фенотерол	ДАИ	+	Таб./сироп		4-6 ч
Сальбутамол	ДАИ	+	Таб./сироп	+	4-6 ч
Тербуталин	ДПИ		Таб.	+	4-6 ч
β_2-Агонисты длительного действия (ДДБА)					
Формотерол	ДПИ	+			12 ч
Индакатерол	ДПИ				24 ч
Олодатерол	Картридж с раствором препарата для ингаляций				24 ч
Салметерол	ДАИ, ДПИ				12 ч
Антихолинергические препараты короткого действия (КДАХ)					
Ипратропия бромид	ДАИ	+			6-8 ч
Антихолинергические препараты длительного действия (ДДАХ)					
Аклидиния бромид	ДПИ, ДАИ				12 ч
Гликопиррония бромид	ДПИ			+	12-24 ч
Тиотропия бромид	ДПИ, ДАИ				24 ч
Умеклидиния бромид	ДПИ				24 ч
Комбинированные КДБА/КДАХ					
Фенотерол/ипратропиум	ДАИ + картридж с раствором препарата для небулайзера				6-8 ч
Комбинированные ДДБА/ДДАХ					
Аклидиния бромид + формотерол	ДАИ				12 ч
Индакатерол/гликопирроний	ДПИ				24 ч
Вилантерол + умеклидиния бромид	ДПИ				24 ч
Олодатерол + тиотропия бромид	Картридж с раствором препарата для ингаляций				24 ч
Метилксантины					
Аминофиллин			Раствор	+	4-24 ч
Теофиллин			Таб.	+	4-24 ч
Комбинированные ДДБА/ИГК					
Беклометазон + формотерол	ДАИ				
Будесонид + формотерол	ДАИ, ДПИ				
Мометазон + формотерол	ДАИ				
Салметерол + флутиказон	ДАИ, ДПИ				
Вилантерол + флутиказона фуроат	ДПИ				

Тройная комбинация препаратов в одном устройстве (ДДБА/ДДАХ/ИГК)					
Вилантерол + умеклидиния бромид + флуканазола фуроат	ДПИ				
Беклометазон + формотерол + гликопиррония бромид	ДАИ				
Ингибитор фосфодиэстеразы-4					
Рофлумиласт			Таб.		
Мукоактивные препараты					
Эрдостеин			Таб.		

Примечание: ДАИ - дозированный аэрозольный ингалятор; ДПИ - дозированный порошковый ингалятор.

Стимуляция β_2-адренергических рецепторов может приводить к синусовой тахикардии и провоцировать нарушения сердечного ритма у восприимчивых пациентов, а также повышать потребность миокарда в кислороде. При лечении пациентов с ХОБЛ с сопутствующими ССЗ перед назначением ДДБА рекомендуется оценивать риск развития сердечно-сосудистых осложнений

Антихолинергические препараты

Антихолинергические препараты блокируют бронхоконстрикторные эффекты ацетилхолина на М3-мускариновых рецепторах в гладких мышцах ДП.
КДАХ ипратропия бромид также блокирует и М2-рецепторы, которые потенциально могут привести к индуцированному блуждающим нервом бронхоспазму. Антихолинергические препараты длительного действия (ДДАХ), такие как тиотропия бромид, аклидиния бромид, гликопир-рония бромид и умеклидиния бромид, имеют большее сродство и длительную связь с М3-мускариновыми рецепторами, тем самым продлевая продолжительность бронходилатирующего эффекта. Бронхолитический эффект КДАХ длится дольше, чем у КДБА, продолжаясь до 8 ч, однако КДАХ, так же как и КДБА, не оказывают влияния на течение ХОБЛ. Применение ДДАХ позволяет сократить частоту обострений и связанных с ними госпитализаций, уменьшить выраженность одышки и улучшить общее состояние здоровья.
Нежелательные лекарственные проявления антихолинергических препаратов имеют дозозависимый характер. Ингаляционный путь введения приводит к тому, что такие системные нежелательные явления антихолинергических препаратов, как задержка мочи, тахикардия, запоры, раздражительность, встречаются крайне редко.

Метилксантины

Узкий диапазон между терапевтической и токсической дозами метилксантинов де-

лает эти препараты наименее востребованными при лечении ХОБЛ. Теофиллин, наиболее часто используемый метилксан-тин, метаболизируется оксидазами, функционально соединенными с цитохромом Р450. На клиренс теофиллина оказывают значительное влияние возраст пациентов и многие другие физиологические обстоятельства, а также совместный прием лекарственных препаратов. В целом теофиллин менее эффективен и хуже переносится, чем ингаляционные бронходилататоры.

Комбинированные бронходилататоры

Сочетание бронхолитиков с различными механизмами и длительностью действия может увеличивать степень бронходи-латации с более низким риском развития побочных эффектов по сравнению с увеличением дозы одного бронхолити-ка. Комбинации ДДБАи ДДАХ превосходят в улучшении $ОФВ_1$ и симптомов любое из лекарств в отдельности. Существуют многочисленные комбинации ДДБА и ДДАХ в одном ингаляторе (см. табл. 1.14).

Ингаляционные глюкокортикоиды

Длительное лечение глюкокортикои-дами не влияет на снижение ни ОФВ 1 ни смертности у пациентов с ХОБЛ. Эффективными ИГК являются при дополнении к проводимой терапии ДДБА у больных ХОБЛ с БА в анамнезе и с эозинофи-лией крови (содержание эозинофилов в крови вне обострения более 300 клеток в 1 мкл). Показанием для включения ИГК в комплекс терапии ХОБЛ может являться наличие частых обострений (2 и более среднетяжелых обострений в течение 1 года или хотя бы 1 тяжелое обострение, потребовавшее госпитализации). Однако пациентам с ХОБЛ с высоким риском обострений и без эози-нофилии крови с одинаковой степенью доказательности рекомендуется назначать ДДАХ или ИГК/ДДБА. ИГК могут применяться в составе либо двойной (ДДБА/ ИГК), либо тройной (ДДАХ/ДДБА/ИГК) терапии.

Пероральные глюкокортикоиды (ГК) имеют многочисленные побочные эффекты, в том числе и развитие стероидной миопатии, которая может усугубить снижение функциональных нарушений и ДН у пациентов с очень тяжелой ХОБЛ. Системные ГК (СГК) показаны для лечения обострений как у госпитализированных пациентов, так и при лечении обострений амбулаторно. При обострении ХОБЛ СГК ускоряют ремиссию, уменьшают частоту рецидивов и улучшают функцию легких и одышку. Таким образом, хотя пероральные ГК играют положительную роль в управлении обострений, они не имеют значения в качестве хронической ежедневной терапии при ХОБЛ из-за отсутствия положительного баланса между положительным влиянием на течение болезни и высокой частотой и тяжестью системных осложнений.

Ингибиторы фосфодиэстеразы-4

Основным действием ингибиторов фосфодиэстеразы-4 является уменьшение воспаления путем ингибирования распада внутриклеточного циклического аденозинмонофосфата (АМФ). Рофлумиласт 0,5 мг - это препарат для орального приема 1 раз в день без прямого бронходилатирующего действия. Рофлу-миласт уменьшает проявления средних и тяжелых обострений у пациентов с тяжелой и очень тяжелой ХОБЛ бронхи-тического фенотипа. Рофлумиласт рекомендуется назначать пациентам с ХОБЛ с $ОФВ_1$ <50% должного, с хроническим бронхитом и частыми обострениями, несмотря на применение длительно действующих бронходилататоров, для уменьшения частоты среднетяжелых и тяжелых обострений.

Антибактериальные препараты

Назначение макролидов (азитромицина или эритромицина) в режиме длительной терапии рекомендуется больным ХОБЛ с бронхоэктазами и частыми гнойными обострениями. Азитромицин (250 мг/сут или 500 мг 3 раза в неделю) или эритромицин (500 мг 2 р/день) продолжительностью от 3 до 12 мес назначается для уменьшения частоты обострений ХОБЛ у некурящих пациентов.

Муколитики

У пациентов с ХОБЛ бронхитического фенотипа, не получающих ИГК, регулярное лечение муколитиками, такими как эрдостеин, карбоцистеин и ацетилци-стеин, может снизить число обострений. Наряду с прямым фармакологическим действием муколитики способны проявлять антиоксидантные свойства, но они не улучшают легочную функцию и качество жизни больных.

Выбор ингалятора и техника ингаляций

Практически вся терапия ХОБЛ осуществляется препаратами в форме ингаляций. Для подачи в ДП препаратов, в зависимости от состояния основного вещества (аэрозоль или порошок), разработаны различные ингаляционные приспособления. Следует обучать пациентов с ХОБЛ правильному применению ингаляторов в начале лечения и затем контролировать их применение во время последующих визитов.

Выявлена значительная взаимосвязь между плохим использованием ингалятора и контролем симптомов у пациентов с ХОБЛ. Значительная часть пациентов допускают ошибки при использовании ингаляторов. При использовании ДПИ не требуется координация между нажатием на кнопку и вдохом, но для создания достаточного инспираторного потока необходимо достаточное инспираторное усилие. При использовании ДАИ не требуется создавать высокий инспираторный поток, но пациент должен уметь координировать активацию ингалятора с началом вдоха. Пациентам с тяжелой ХОБЛ рекомендуется отдавать предпочтение ДАИ (в том числе со спейсером) или жидкостному ингалятору.

Хирургическое лечение

К хирургическим методам лечения ХОБЛ относятся операция уменьшения объема легких, буллэктомия, трансплантация легких. Хирургическое удаление части легкого показано пациентам с ХОБЛ с верхнедолевой эмфиземой и низкой переносимостью физической нагрузки для уменьшения гиперинфляции и достижения более эффективной насосной работы респираторных мышц. Данное вмешательство увеличивает эластическую тягу легких, увеличивает скорость выдыхаемого воздуха, повышает толерантность к физической нагрузке и улучшает качество жизни, уменьшает частоту обострений ХОБЛ и в целом повышает выживаемость этих пациентов. В последние годы эта операция с успехом заменяется менее травматичной бронхоскопической окклюзией сегментарных бронхов с помощью клапанов, специального клея и др.

Буллэктомия - самая старая хирургическая процедура по поводу буллезной эмфиземы. Удаление буллы показано, если она занимает 50% или более объема половины грудной клетки и вызывает отчетливое смещение окружающей ткани легкого. Расправление легочной паренхимы уменьшает одышку и улучшает функцию легких.

Трансплантация легких может улучшить качество жизни и функциональные показатели у тщательно отобранных пациентов с ХОБЛ, она рекомендуется пациентам с очень тяжелым течением ХОБЛ при наличии следующих показаний: индекс BODE ≥7 баллов [BODE: B - body mass index (индекс масс тела); O - obstruction (обструкция); D - dyspnea (одышка); E - exercise tolerance (толерантность к физической нагрузке)], $ОФВ_1$ <15% должного, ≥3 обострений в предшествующий год, 1 обострение с развитием острой гиперкапнической ДН, среднетяжелая-тяжелая ЛГ (среднее давление в легочной артерии ≥35 мм рт.ст.).

Кислородная терапия и респираторная поддержка

Кислородная терапия показана пациентам с тяжелой хронической ДН при снижении содержания кислорода в артериальной крови (PaO_2) по меньшей мере 6,7 кПа (50 мм рт.ст.) или снижении уровня сатурации кислорода (SaO_2) менее 88%.

Длительная кислородотерапия на сегодняшний день является одним из немногих методов терапии, способных снизить летальность больных ХОБЛ. Гипоксемия не только сокращает жизнь больных ХОБЛ, но обладает и другими существенными неблагоприятными последствиями: ухудшением качества жизни, развитием полицитемии, повышением риска сердечных аритмий во время сна, развитием и прогрессированием ЛГ. Длительная кислородная терапия позволяет уменьшить или устранить все эти негативные эффекты гипоксемии. Большинству больных ХОБЛ рекомендуется проведение длительной кислородной терапии в домашних условиях с помощью портативных концентраторов кислорода не менее 15 ч сутки с максимальными перерывами между сеансами, не превышающими 2 ч, с потоком кислорода 1-2 л/мин. У наиболее тяжелых больных поток может быть увеличен и до 4-5 л/мин. При назначении кисло-родотерапии рекомендуется стремиться к

достижению значений PaO_2 >60 мм рт.ст. и SaO_2 >90%. Лечение кислородом категорически не показано активным курильщикам.

Тактика лечения стабильной ХОБЛ

■ Стратегия управления стабильной ХОБЛ преимущественно осуществляется на основе индивидуальной оценки симптомов и риска будущих обострений.

■ Со всеми курильщиками необходимо проводить работу по отказу от курения с использованием всех доступных методов.

■ Основными целями лечения являются снижение симптомов и в будущем риска обострений.

■ Стратегии управления не ограничиваются фармакологическим лечением и должны быть дополнены соответствующим немедикаментозным вмешательством.

К немедикаментозным мерам относятся отказ от курения, обучение технике ингаляций и основам самоконтроля, вакцинация против гриппа и пневмококковой инфекции, побуждение к физической активности, оценка необходимости длительной кислородотерапии и неинвазивной вентиляции легких для больных с проявлениями тяжелой ДН. Большое значение наряду с медикаментозным лечением больных ХОБЛ имеют методы обучения пациентов самоконтролю и легочная реабилитация.

Комплекс легочной реабилитации в качестве полноправного компонента включает умеренные физические нагрузки. Многие пациенты с одышкой, сохраняющие физическую активность, во избежание усиления симптомов заболевания ограничивают физические нагрузки. Ограничение нагрузок ведет к ухудшению физической формы и усугублению симптомов заболевания. Так, у больных ХОБЛ, ограничивающих свои физические нагрузки, значительно повышается частота госпитализаций и смертности. Способность переносить физическую нагрузку может быть увеличена с помощью физических тренировок, с небольшим изменением уровня физической активности либо без его изменения. Уровень физической активности, эквивалентный ходьбе или езде на велосипеде в течение 2 ч в неделю или более, снижает риск смерти и госпитализации на 30-40%. Для повышения уровня физической активности в первую очередь необходимо побуждать пациента изменять свое поведение. Больным с одышкой следует предоставлять общие рекомендации о том, что физические упражнения для них безопасны и полезны.
Основная цель тренировок как терапии ХОБЛ - улучшить состояние дыхательной мускулатуры, что благоприятно сказывается на общем состоянии и качестве жизни пациентов. Такие занятия способны уменьшить степень одышки вследствие улучшения проходимости ДП и снижения утомляемости мышц грудной клетки, брюшного пресса и конечностей.

Упражнения относятся к виду физической активности, которая запланирована, структурирована и целенаправленна. План тренировок разрабатывается индивидуально в зависимости от возраста, сопутствующих патологий со стороны других систем и степени тяжести одышки. Толерантность к физической нагрузке может быть оценена с помощью велоэргометрии или беговой дорожки, которые также могут быть использованы для занятий. Оптимальное время занятий - 10-45 мин с учетом частоты сердечных сокращений (ЧСС) и максимального потребления кислорода. Комплекс тренировок может включать как общеукрепляющие мероприятия, так и специфические, направленные на дыхательную мускулатуру, в том числе дыхательную гимнастику. При этом важно помнить, что физические тренировки должны приносить пользу, а не истощать пациента и приводить к выраженной усталости.

Для каждого пациента необходим индивидуальный подход к инициации и эскалации/деэскалации медикаментозного лечения в зависимости от уровня

симптомов и рисков обострений. Кроме того, пациенты должны получить общие рекомендации по здоровому образу жизни, включая диету, а также по доступным физическим нагрузкам. Текущий контроль должен включать непрерывную оценку воздействия факторов риска и мониторинг прогрессирования заболевания, эффект лечения и возможные побочные эффекты, истории обострения и сопутствующие заболевания.

Снижение воздействия факторов риска

Курение сигарет является наиболее часто встречающимся и легко идентифицированным фактором риска развития ХОБЛ. Отказ от курения является ключевым моментом в лечении для всех курящих пациентов с ХОБЛ. У всех курильщиков необходимо создать мотивированное желание отказаться от курения и постоянно поощрять это желание. Если это возможно, курящему пациенту должны быть предложены программы по прекращению курения, включающие методы изменения по ведения, которые повышают мотивацию пациента и уверенность в себе, обучение пациентов и фармакологическую поддержку.

Медикаментозное лечение

Фармакологические методы лечения могут уменьшить симптомы, риск и тяжесть обострений, а также улучшить состояние здоровья и толерантность к физической нагрузке у пациентов с ХОБЛ. Классы препаратов, обычно используемых для лечения ХОБЛ, приведены в табл. 1.14.

Медикаментозная терапия ХОБЛ складывается из начального назначения препаратов впервые обратившемуся пациенту на основании клинической группы ABCD и последующей ступени - внесения коррекции в лечение после анализа достигнутого результата.

Рекомендации по начальной фармакотерапии ХОБЛ в соответствии с индивидуальной оценкой симптомов и рисков обострения и с учетом стратификации пациентов на клинические группы ABCD (см. табл. 1.11) показаны на рис. 1.2.

Пациенты, находящиеся в группе А, с минимальными симптомами заболевания, в том числе и одышки (mMRC 0-1 CAT <10), низкой частотой обострений, малым риском нуждаются в назначении одного из бронходилататоров.

≥2 среднетяжелых обострений или ≥1, приведшего к госпитализации, риск высокий	Группа C ДДАХ	Группа D ДДАХ или ДДАХ+ДДБА* или ИГК+ДДБА**
0 или 1 среднетяжелое обострение, не приведшее к госпитализации, риск низкий	Группа A Бронходилататор	Группа B ДДБА или ДДАХ
	mMRC 0–1 CAT <10	mMRC ≥2 CAT ≥10

* пациентам с выраженными симптомами CAT >20.
** предпочтение пациентам с эозинофилией ≥300.

Рис. 1.2. Рекомендации по начальному медикаментозному лечению хронической обструктивной болезни легких стабильного течения

Пациенты группы В, несмотря на то, что имеют редкие обострения, не приводящие к госпитализации, обладают выраженными симптомами заболевания, в том числе и одышки (mMRC ≥2; CAT ≥10). В данной группе лечение начинают с бронходи-

лататора длительного действия, однако при выраженной симптоматике возможно сразу начинать двойную бронходи-латацию.

Пациенты группы C наименее многочисленны, имеют обострения, возможны госпитализации, высокий риск, но не имеют выраженной симптоматики, в том числе и одышки. Начальная терапия - преимущественно антихолинергическими препаратами длительного действия.

У пациентов группы D - наиболее тяжелых пациентов, у которых выраженная симптоматика и особенно одышка сочетаются с 2 или более тяжелыми обострениями и госпитализациями, начальную терапию возможно начать с двойной бронходилатирующей терапии. Роль ИГК в лечении ХОБЛ значительно ограничена наличием в анамнезе БА, или сочетанием ХОБЛ + БА, или эозинофи-лией вне обострения более 300 клеток в 1 мкл. Таким образом, ведущее значение при выборе начальной терапии у первичных пациентов имеет оценка симптомов, главным из которых является одышка.
После осуществления начальной терапии итоги лечения должны быть проанализированы исходя из симптоматики (mMRC и CAT) и обострений для оценки достигнутых целей и выявления неудач. У каждого пациента оценивается техника ингаляций и приверженность к медикаментозному и немедикаментозному лечению, в том числе и к методам пуль-мореабилитации (физическая нагрузка). После рассмотрения ответа на начальную терапию может потребоваться корректировка медикаментозного лечения. Если на начальной бронходилатирующей терапии состояние пациента не улучшается (оценка mMRC и CAT через 4-6 нед), необходимо или усилить терапию (эскалация), или поменять ингалятор, или сменить активную молекулу. Если начальная терапия оказалась избыточной, то ее можно ослабить (деэскалация). В первую очередь это касается исключения из терапии ИГК (рис. 1.3).

Рис. 1.3. Цикл ведения пациента с хронической обструктивной болезнью легких

Для решения вопроса о долговременной дальнейшей поддерживающей терапии ХОБЛ современные рекомендации предлагают активно использовать гибкую стратегию эскалации и деэскалации на основе оценки эффективности, а также данных о безопасности лечения. Оценочному анализу подлежат изменения под воздействием лечения двух основных факторов заболевания - одышки и обострения (рис. 1.4).

Алгоритм эскалации и деэскалации поддерживающей терапии разделен на две основные клинические проблемы (страты) - одышка и обострение.

Страта - одышка. При наличии умеренной одышки пациенты продолжают лечение антихолинергическим препаратом длительного действия или β_2-агонистом длительного действия. Если у пациента изначально отмечается выраженная постоянная одышка, целесообразно начать лечение с комбинации двух

бронходилататоров ДДАХ+ДДБА (длительно действующие бета$_2$-агони-сты). У некоторых пациентов терапия сочетанием ДДБА/ИГК может быть первым выбором; это лечение в наибольшей степени снижает вероятность обострений у пациентов с количеством эозинофилов крови ≥300 клеток/мкл и у больных ХОБЛ с астмой в анамнезе. Однако при отсутствии уменьшения степени одышки у пациентов, получавших начальную терапию комбинацией ДДБА/ИГК, показаны отмена ИГК и перевод на двойную бронходилатацию. Пациентам, у которых проводилась тройная терапия с использованием двух бронходилататоров и ИГК, при отсутствии эффекта следует рассмотреть деэскалацию терапии с отменой ИГК в связи с перевесом опасности развития пневмонических осложнений ИГК над отсутствием положительного результата. Следует провести деэскалацию терапии с отменой ИГК и в том случае, если у пациента в течение года терапии не отмечалось обострений или было одно легкое обострение без госпитализации. При наличии сохраняющейся постоянной одышки на фоне приема ДДАХ+ДДБА при условии должной техники ингаляций - перевести на другое устройство или поменять лекарственное вещество. Кроме того, следует исключить другие причины для сохранения или усиления одышки. Ими могут быть развившаяся ЛГ, СН, анемия и т.д.

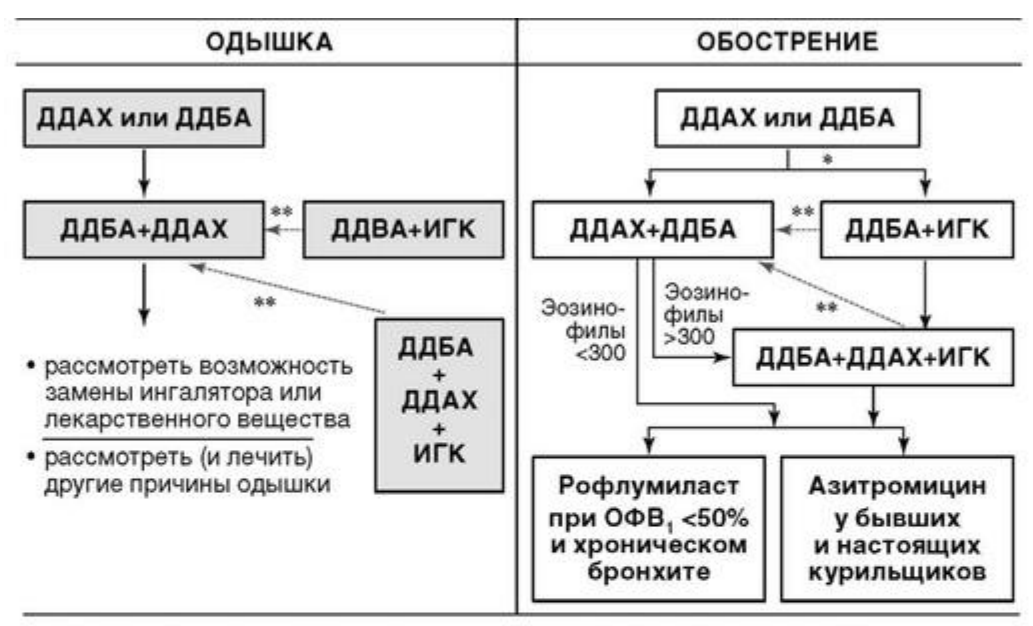


Рис. 1.4. Последующее медикаментозное лечение

Страта - обострение. Бронходилататоры ДДАХ или ДДБА являются основными препаратами лечения больных. Эскалацию лечения ДДБА/ИГК следует допускать у пациентов с БА или с эозино-филией более 300 клеток в 1 мкл. У других пациентов при сохраняющейся тенденции к обострениям целесообразен переход на комбинацию ДДАХ+ДДБА. Если у пациента продолжаются обострения на двойной бронходилатационной терапии, возможно добавление рофлумиласта (при ОФВ$_1$ <50% и хроническом бронхите) или азитромицина (прошлым и настоящим курильщикам). Пациенты, отягощенные БА или эозинофилией >300 клеток в 1 мкл, могут быть

переведены на тройную терапию ДДБА+ИГК+ДДАХ. Дальнейшая эскалация лечения возможна с использованием либо ингибитора фосфодиэстеразы-4 у пациентов с $ОФВ_1$<50% или при

бронхитическом фенотипе ХОБЛ, либо с добавлением макролидов, в частности азитромицина, что относится к текущим или бывшим курильщикам. При достижении контроля над обострениями следует рассмотреть деэскалацию тройной терапии с переводом на комбинацию ДДАХ+ДДБА (исключаются ИГК).

Обострение хронической обструктивной болезни легких

■ Обострение ХОБЛ определяется как резкое ухудшение симптомов респираторных заболеваний, что приводит к дополнительной терапии.
■ Обострение ХОБЛ может быть вызвано несколькими факторами. Наиболее распространенными причинами являются инфекции ДП.

■ Целями лечения обострений ХОБЛ являются минимизация негативного влияния текущего обострения и предотвращение последующих обострений.

Обострения ХОБЛ являются серьезными событиями в контроле ХОБЛ, они негативно влияют на состояние здоровья, уровень госпитализации, способствуют прогрессированию заболевания и развитию осложнений. При обострении увеличивается воспаление ДП, повышается образование слизи, увеличиваются воздушные ловушки в легких. Эти изменения способствуют увеличению одышки, что является ключевым симптомом обострения. Другие симптомы включают усиление кашля с увеличением количества гнойной мокроты и хрипов в легких. Так как пациенты с ХОБЛ часто бывают коморбидны-ми, необходимо обострения клинически дифференцировать от других событий, таких как ОКС, декомпенсация ХСН, тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) и пневмония.

Обострения ХОБЛ определяются как резкое ухудшение респираторных симптомов, которые приводят к дополнительной терапии.

Классификация обострений

■ Легкое (лечение только КДБА).

■ Умеренное (лечение КДБА плюс антибиотики и/или пероральные ГК).

■ Тяжелое (часто пациент требует госпитализации в отделение реанимации и интенсивной терапии). Тяжелые обострения часто могут быть связаны с острой ДН.

Как правило, обострения провоцируются респираторными вирусными инфекциями, хотя бактериальные инфекции и факторы окружающей среды, такие как загрязнение и экстремальные температуры, могут также инициировать их и/или усиливать. Самой частой вероятной причиной обострения ХОБЛ являются рино-вирусы, которые могут быть обнаружены в течение одной недели после начала обострения, особенно в зимний период. Признаками бактериальной этиологии обострения являются увеличение объема и степени гнойности мокроты. Основной клеткой воспаления при обострении ХОБЛ является нейтрофил. Однако у значительной части пациентов без БА в анамнезе, наряду с нейтрофилами, во время обострения в крови и мокроте повышаются эозинофилы. Это, по всей видимости, может объясняться сенсибилизацией к инфекции.
Пациенты с ХОБЛ с частыми обострениями (два или более обострений в год) имеют более выраженные признаки заболевания, чем пациенты с менее частыми обострениями. Предрасполагающими факторами, повышающими риск обострения, являются ухудшение $ОФВ_1$ выраженный бронхит, повышение давления в легочной артерии. Самым достоверным предиктором частоты будущих обострений пациента

является число обострений, случившихся в предыдущем году. Признано, что пациенты с частыми обострениями образуют устойчивый фенотип.

Лечение обострений

Целями лечения обострений ХОБЛ являются минимизация негативного влияния текущего обострения и предотвращение развития последующих обострений. В зависимости от тяжести обострения и/или тяжести основного заболевания лечение обострения может проводиться или амбулаторно, или в стационаре. Показания для оценки необходимости в госпитализации приведены в табл. 1.15.

Таблица 1.15. Показания для неотложной госпитализации при обострении хронической обструктивной болезни легких

1. Значительное усиление симптомов: внезапное усугубление одышки, снижение сатурации кислорода, вялость, сонливость.
2. Развитие острой ДН.
3. Появление новых клинических симптомов (цианоз, периферические отеки).
4. Отсутствие эффекта от начатого амбулаторного лечения.
5. Наличие тяжелых коморбидных состояний (СН, недавно возникшие аритмии и др.).
6. Ненадлежащие условия дома.
7. Недостаточные возможности амбулаторных ресурсов, в частности, нет возможности обеспечения доступа к кислороду

Мероприятия при тяжелом, но не угрожающем жизни обострении приведены в табл. 1.16.

Таблица 1.16. Действия при тяжелом, но не угрожающем жизни обострении

1. Оценка тяжести симптомов, газов крови, рентгенограммы грудной клетки.
2. Контроль вспомогательной кислородной терапии, мониторинг газов артериальной и венозной крови, пульсоксиметрия.
3. Бронходилатация:
• увеличение дозы и/или частоты введения бронходилататоров короткого действия;
• сочетание β_2-агонистови КАХП;
• при стабилизации состояния пациента добавление длительно действующих бронходилататоров;
• при необходимости- проведение ингаляций с помощью небулайзера.
4. Добавить пероральные ГК в средних дозах коротким курсом.
5. Антибактериальная терапия только при признаках бактериальной инфекции.
6. Рассмотреть неинвазивную искусственную вентиляцию легких.
7. Постоянно:
• контроль баланса жидкости;
• введение гепаринов для профилактики тромбоэмболии;
• идентификация и лечение коморбидных состояний (СН, аритмии, ЛГ и др.).
8. Необходимо использовать все местные ресурсы

Клинические проявления обострения ХОБЛ неоднородны. В связи с этим для определения тяжести обострения рекомендуется оценка выраженности ДН, представленная в табл. 1.17.

Медикаментозное лечение

При обострении ХОБЛ наиболее часто используются три класса лекарственных препаратов - бронходилататоры, ГК и антибиотики.

Бронходилататоры

Назначение бронходилататоров является основой терапии обострения ХОБЛ. В качестве начальной терапии рекомендуется использование ингаляционных КДБА с антихолинергическими препаратами или без них. В качестве средства доставки рекомендуются ДАИ или небулайзе-ры, причем последние предпочтительны у пациентов с более выраженной одышкой. Эффективность β_2-агонистов и ипра-тропия бромида при обострении ХОБЛ примерно одинакова, преимуществом β_2-агонистов является более быстрое начало действия, а антихолинергических препаратов - высокая безопасность и хорошая переносимость.

Глюкокортикоиды

При обострении рекомендованы СГК, они улучшают функцию легких ($ОФВ_1$), оксигенацию и сокращают время восстановления и продолжительность госпитализации. Продолжительность терапии не должна превышать 5-7 дней. Наибольший эффект ГК оказывают при лечении обострений ХОБЛ у пациентов с более высоким уровнем эозинофилов крови.

Таблица 1.17. Классификация дыхательной недостаточности

Степень ДН	Клинические проявления
ДН отсутствует	ЧД - 20-30 в минуту; нет использования вспомогательной дыхательной мускулатуры, нет изменений в психическом статусе; одышка уменьшается при использовании лицевой маски; содержание кислорода 28-35%; гиперкапния отсутствует
Острая ДН без угрозы для жизни	ЧД >30 в минуту; используется вспомогательная дыхательная мускулатура; нет никаких изменений в психическом статусе; гипоксемия улучшается с дополнительным кислородом через маску Вентури 25-30% FiO_2; гиперкапния, т.е. $PaCO_2$ увеличилось по сравнению с исходным уровнем или повысилось до 50-60 мм рт.ст.
Острая ДН, угроза для жизни	ЧД >30 в минуту; используется вспомогательная дыхательная мускулатура; острые изменения психического статуса; гипоксемия не улучшается с дополнительным кислородом через маску Вентури или требуется FiO_2 >40%; гиперкапния, т.е. $PaCO_2$ увеличилось по сравнению с исходным уровнем или повысилось >60 мм рт.ст. либо наличие ацидоза (pH ≤7,25)

FiO_2- индекс оксигенации.

Антибиотики

Так как бактерии являются причиной далеко не всех обострений ХОБЛ, то важно определить показания к назначению антибактериальной терапии при развитии обострений.

Назначение антибактериальной терапии рекомендуется пациентам с обострением ХОБЛ при усилении одышки, увеличении объема и степени гнойности мокроты или при наличии двух из трех перечисленных признаков. Антибактериальная терапия также рекомендуется пациентам с тяжелым обострением ХОБЛ, нуждающимся в инвазивной или неинвазивной вентиляции легких. При выборе антибиотиков для терапии обострения ХОБЛ рекомендуется учитывать следующие факторы: тяжесть ХОБЛ, факторы риска неблагоприятного исхода терапии (например, пожилой возраст, низкие значения $ОФВ_1$, частые обострения в анамнезе, сопутствующие заболевания) и предшествующую антибактериальную терапию. В табл. 1.18 представлен эмпирический выбор антибактериальной терапии в зависимости от тяжести ХОБЛ и наличия факторов риска.

Эффективность антибактериальной терапии оценивается по уменьшению одышки и гнойности мокроты. Рекомендуемая длительность антибактериальной терапии составляет 5-7 дней.

Респираторная поддержка

Кислородная терапия является ключевым компонентом стационарного лечения обострения. Гипоксемия представляет серьезную угрозу для жизни больного, поэтому кислородотерапия является приоритетным направлением терапии острой ДН на фоне ХОБЛ. Подачу кислорода следует регулировать таким образом, чтобы уменьшить гипоксемию пациента с целевой насыщенностью 88-92%. У больных с острой гипоксемической ДН возможно использовать высокопоточную кислородную терапию с помощью носовой канюли. Этот способ оксигенации может быть альтернативой стандартной терапии кислорода или неинвазивной вентиляции с положительным давлением на вдохе, а также может уменьшить необходимость в интубации.

Неинвазивная вентиляция легких

Применение неинвазивной вентиляции легких в качестве начального режима вентиляции для лечения острой ДН у пациентов, госпитализированных с обострением ХОБЛ, предпочтительнее, чем инвазив-ная вентиляция (интубации и вентиляции с положительным давлением). С помощью неинвазивной вентиляции легких достигается эффективная оксигенация, нормализуется острый респираторный ацидоз и снижается $PaCO_2$. Неинвазивная вентиляция легких к тому же уменьшает ЧД, работу дыхательной мускулатуры и тяжесть одышки, а также снижает осложнения, такие как вентилятор-ассоци-ированные пневмонии. Ниже приведены показания для неинвазивной вентиляции легких:

- респираторный ацидоз;
- сильная одышка с клиническими признаками усталости дыхательных мышц;
- парадоксальное движение живота и ретракция межреберных промежутков;
- стойкая гипоксемия, несмотря на дополнительную кислородную терапию.

Таблица 1.18. Наиболее вероятные возбудители обострений с учетом тяжести течения хронической обструктивной болезни легких

Тяжесть течения ХОБЛ	$ОФВ_1$	Наиболее частые микроорганизмы	Выбор антибактериальных препаратов
ХОБЛ легкого и среднетяжело-го течения, без факторов риска	>50%	*Haemophilus influenzae. Moraxella catarrhalis. Streptococcus pneumoniae. Chlamydia pneumoniae. Mycoplasma pneumoniae*	Амоксициллин, макролиды (азитромицин, кларитромицин), цефалоспорины III поколения (цефиксим и др.)
ХОБЛ легкого и среднетяжело-го течения, с факторами риска*	>50%	*Haemophilus influenzae. Moraxella catarrhalis. Streptococcus pneumoniae* пенициллинрезистентные	Амоксициллин + клавулановая кислота, респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин)
ХОБЛ тяжелого течения	30-50%	*Haemophilus influenzae. Moraxella catarrhalis. Streptococcus pneumoniae.* пенициллинрезистентные Энтеробактерии, грамотрица-тельные	Амоксициллин + клавулановая кислота, респираторные фторхинолоны (левофлоксацин, моксифлоксацин)
ХОБЛ крайне тяжелого течения	<30%	*Haemophilus influenzae.*	Ципрофлоксацин и другие препараты с

		Streptococcus pneumoniae пенициллинрезистентные. Энтеробактерии, грамотрицательные. *P. aeruginosa***	антисинегнойной активностью

* Факторы риска: возраст ≥65 лет, сопутствующие ССЗ, частые обострения (≥2 в год).
** Предикторы инфекции *P. aeruginosa:*

■ частые курсы антибиотиков (>4 за год);

■ ОФВ$_1$ <30%;

■ выделение *P. aeruginosa* в предыдущие обострения, колонизация *P. aeruginosa;*

■ частые курсы СГК (>10 мг преднизолона в последние 2 нед);

■ бронхоэктазы.

Ведение пациентов с хронической обструктивной болезнью легких после выписки из стационара

После выписки из стационара необходимо с пациентом разобрать причины, повлекшие обострение, и разработать план дальнейших лечебных мероприятий, который включает образование пациента, оптимизацию назначения лекарственных препаратов, контроль и коррекцию техники использования ингалятора, оценку и оптимальное управление сопутствующими заболеваниями, раннюю реабилитацию и постоянный контакт с пациентом. Создание индивидуального письменного плана действий, направленного на оказание пациентом самопомощи, приводит к улучшению качества жизни и сокращает время выздоровления при обострении из-за меньшей задержки начала лечения со стороны пациента. Обучение пациентов, наряду с инструкциями по оказанию самопомощи и индивидуальным письменным планом действий, может улучшить исходы обострений.

Сразу после выписки из стационара необходимо следующее.

■ Полный анализ всех клинических и лабораторных данных.

■ Проверить поддерживающую терапию и понимание назначений пациентом.

■ Проверить технику ингаляции.

■ Оценить необходимость продления любой кислородной терапии.

■ Обеспечить контроль сопутствующих заболеваний.

Первые 1-4 нед после выписки.

■ Оценить возможность справляться с нагрузками в повседневной жизни.

■ Оценка приверженности лечению.

■ Оценка ингаляционной терапии.

■ Оценка необходимости долгосрочной кислоро дной терапии.

■ Дневник физической активности и повседневной деятельности.

■ Оценка симптомов заболевания: опросники CAT и mMRC.

■ Оценка состояния сопутствующих заболеваний.

Следующие 12-16 нед.

■ Оценить возможность справляться с нагрузками в повседневной жизни.

- Контроль приверженности лечению.
- Контроль техники ингаляции.
- Контроль необходимости длительной кислородной терапии.
- Дневник физических и повседневных нагрузок.
- Исследование спирометрии.
- Оценка опросников CAT и mMRC.
- Оценка состояния сопутствующих заболеваний.

Профилактика и диспансерное наблюдение

В качестве мероприятий по профилактике ХОБЛ рекомендуются выявление, сокращение и контроль факторов риска, таких как курение, вредные воздействия на рабочем месте и загрязнение среды в помещении и вне помещения (табл. 1.19). Всем больным ХОБЛ с целью уменьшения риска обострений рекомендуется ежегодная вакцинация против гриппа, которая у лиц старше 65 лет снижает риск пневмонии, госпитализации и смерти на 50-68%.

Пациентам с ХОБЛ рекомендуется вакцинация против пневмококковой инфекции.

Таблица 1.19. Рекомендации по профилактике обострений хронической обструктивной болезни легких

Направления воздействия	Препараты
Бронходилататоры	ДДБА и ДДАХ; ДДБА+ДДАХ
ГК	ДДБА+ИГК; ДДБА+ДДАХ+ИГК
НПВП	Рофлумиласт
Антиинфекционные	Вакцины. Длительная терапия макролидами
Мукорегуляторы	Ацетилцистеин. Карбоцистеин
Другие направления	Прекращение курения. Реабилитация. Уменьшение объема легких

Вакцинация против пневмококковой инфекции значительно снижает заболеваемость пневмококковой пневмонией у больных ХОБЛ.

Литература

1. Хроническая обструктивная болезнь легких. Федеральные рекомендации. Российское респираторное общество. Министерство здравоохранения РФ, 2016.

2. Amalakanti S., Pentakota M.R. Pulse Oximetry Overestimates Oxygen Saturtion in COPD // Respir Care. 2016. Vol. 61, N 4. P. 423-7.

3. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2017 // www.goldcopd. com

4. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Revised 2019 // www.goldcopd. com

5. Kim V., Crapo J., Zhao H., et al. Comparison between an alternative and the classic definition of chronic bronchitis in COPD Gene // Annals of the American Thoracic Society. 2015. Vol. 12, N 3. P. 332-9.

Бронхиальная астма

Бронхиальная астма (БА) является гетерогенным заболеванием, характеризующимся хроническим воспалением дыхательных путей, наличием респираторных симптомов, таких как свистящие хрипы, одышка, заложенность в груди и кашель, которые варьируют по времени и интенсивности и проявляются вместе с вариабельной обструкцией дыхательных путей.

Отражением гетерогенности БА являются различные фенотипы заболевания.

Эпидемиология

БА страдают до 300 млн человек в мире. Каждые 10 лет эта цифра увеличивается на 50%. БА распространена среди людей всех возрастов. В России ее распространенность среди детей составляет 10%, среди взрослого населения - 6,9%. БА развивается в любом возрасте, но чаще заболевание дебютирует в детском, подростковом и юношеском возрасте. В детском возрасте БА чаще развивается у мальчиков в сравнении с девочками, а в старшем возрасте - чаще у женщин в сравнении с мужчинами. За последние 20 лет заболеваемость БА в России выросла более чем в 3 раза и составляет 1,46 млн человек. Высокую распространенность БА объясняют «гигиенической гипотезой» - сокращением контактов с бактериальными агентами в раннем детстве (преимущественно в развитых странах), изменением диеты, ожирением, гиподинамией, длительным пребыванием в помещениях вместо свежего воздуха, стрессом, контактом с аэрополлютантами. Распространенность БА в городе в 1,6-1,8 раза выше, чем в сельской местности. Контакт с профессиональными сенсибилизаторами повышает риск развития БА в 2 раза, а с продуктами горения биотоплива - в 1,4 раза. Ежегодно с БА связано 250 тыс. летальных исходов.

Предрасполагающие факторы развития

Факторы риска развития БА во внутриутробный, перинатальный периоды и в раннем детстве: аномальный темп роста плода (высокий и низкий), дефицит витаминов D и E, курение родителей, преждевременные роды, хориоамнионит, короткий период или отсутствие грудного вскармливания, ожирение, применение антибактериальных препаратов. Факторы, предрасполагающие к развитию БА: особенности питания [потребление продуктов высокой степени обработки и ω_6-полиненасыщенной жирной кислоты, снижение потребления антиоксидантов (фруктов и овощей) и ω_3-полиненасыщенной жирной кислоты (рыба)], ожирение, пол, отягощенный по атопии семейный анамнез.

Этиология и патогенез

Атопия - генетическая предрасположенность к синтезу IgE-антител в ответ на низкие дозы аллергенов, как правило, белковой природы. Наиболее распространенные *неинфекционные экзоаллергены: домашняя пыль* - многокомпонентный аллерген (содержит эпидермис человека и домашних животных, споры грибов, пыльцу растений, домашних клещей - пирогли-фидов - *Dernatophagoides pteronyssinus, D. farinae, D. microceras), шерсть и эпидермис домашних животных* (кошка, собака), *аллергены тараканов* (американский - *Periplaneta Americana,* немецкий - *Blatella Germanica), грибы* (плесневые и дрожжевые - *Aspergillus, Penicillium, Candida, Rizopus), пыльца растений* (преимущественно ветроопыляемых растений, деревьев, трав - луговых, злаковых и сорных), *споры непатогенных плесневых грибов (Alternaria, Cladosporium), насекомые, пищевые аллергены* (яйца, коровье молоко, рыба, орехи, пищевые добавки, консерванты, красители), *профессиональные факторы* (мука, амилаза, канифоль, кофейная пыль, чай, яичные белки, складские клещи, пыльца амброзии, латекс, антибиотики, насекомые, перхоть и белки мочи животных,

древесная пыль, соли платины, др.), *аэро-поллютанты* (табачный дым - пассивное и активное курение), *выхлопные газы* (озон, диоксид серы, оксид азота, продукты сгорания дизельного топлива). *Инфекционные экзоаллергены* - инфекционные агенты: *вирусы* (риновирусы, метапневмо-вирусы, респираторно-синцитиальные, вирусы гриппа и парагриппа), *простейшие, грибки, бактерии (Chlamydia pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae).*

К формированию БА приводит *взаимодействие генетических факторов* (эпигенетические изменения, происходящие внутриутробно и вскоре после рождения) *и факторов внешней среды.* Доминирование Th2-иммунного ответа (Th - Т-лимфоциты хелперы), развивающегося в НДП, является основой иммунологических нарушений в большинстве случаев БА. Th1-иммунный ответ и Th2-иммунный ответ имеют ряд различий: в запускающих факторах, клетках и медиаторах, их реализующих. Th1-иммунный ответ направлен против внутриклеточных бактерий, вирусов и простейших, опосредован Th1 $CD4^+$ Т-клетками, цитотоксическими $CD8^+$ Т-клетками и IgG-антителами (Ig - иммуноглобулин). Этот тип ответа может участвовать в аутоиммунном процессе в организме человека. Th2-иммунный ответ возникает при инвазии гельминтов, паразитов, обусловлен Th2 $CD4^+$ Т-клетками и IgE-антителами и может также возникать в ответ на аллергены окружающей среды (у людей с атопией), респираторные вирусы, аэрополлютанты. Th2 $CD4^+$ Т-клетки секретируют цитокины Th2-профиля - интерлейкины (ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-9, ИЛ-13), которые участвуют в запуске IgE-обусловленных реакций гиперчувствительности в НДП, активируя и поддерживая воспаление в СО, ремодели-рование бронхиальной стенки. Ключевой фактор в развитии БА - взаимодействие между эпителиальными клетками СО НДП и клетками в подлежащем мезенхи-мально/подслизистом слое. Наряду с $CD4^+$ Т-клетками, основным источником Th2-цитокинов в ДП, открыт еще один источник цитокинов - ILC2-клетки, ответственные за формирование воспаления при БА. ILC - врожденные иммунные клетки, без аллергенраспознающих рецепторов, играющие важную роль в защите и поддержании тканевого гомеостаза преимущественно СО. ILC2-клетки способны продуцировать высокий уровень интерлейкинов (ИЛ-5 и ИЛ-13) в ответ на различные специфические и неспецифические триггеры, повреждающие дыхательный эпителий. ILC2-клеткам отводится важная роль в патогенезе аллергической БА.

В основе развития бронхообструктив-ного синдрома при БА лежат обратимые и необратимые механизмы.

Обратимые механизмы обструкции - бронхоспазм, отек СО и обтурация секретом ДП (рис. 1.5).

Необратимые механизмы обструкции - структурные изменения в эпителиальном и подслизистом слое ДП - ремоделирова-ние (рис. 1.6).

Воспаление и гиперреактивность ДП - патофизиологическая основа симптомов БА (табл. 1.20).

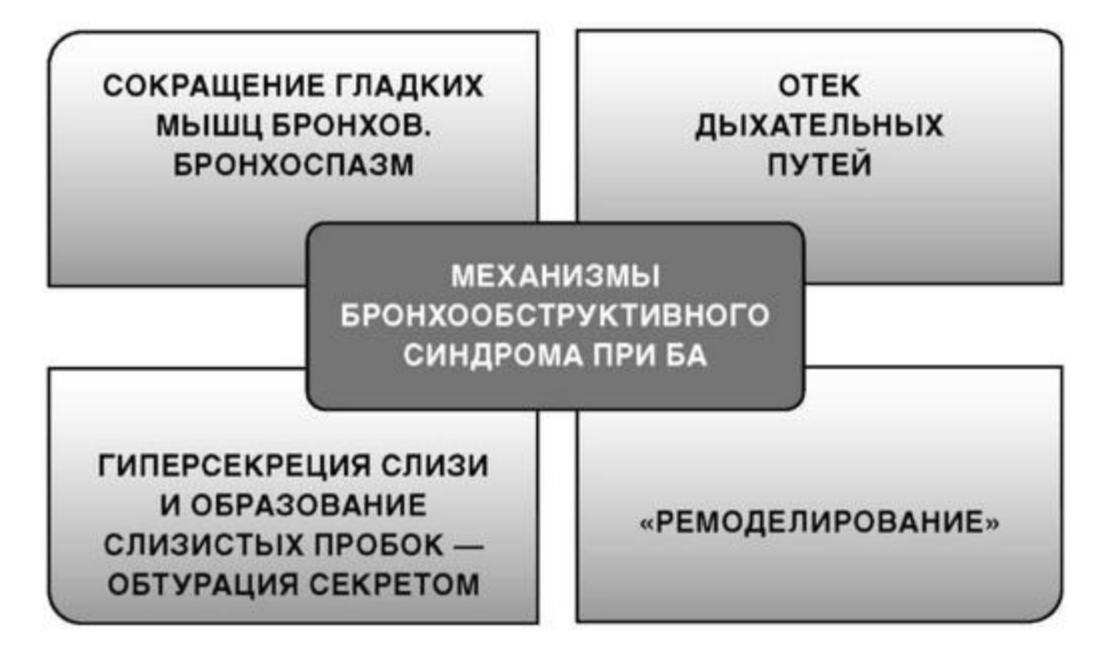


Рис. 1.5. Механизмы бронхообструктивного синдрома при бронхиальной астме

Рис. 1.6. Структурные изменения при ремоделировании

Классификация

Классификация БА (Rackemann F.M., 1921), основанная на этиологии заболевания: экзогенная и эндогенная. Классификация БА (Адо А.Д., Булатова П.К., 1969): инфекционно-аллергическая и неинфекционно-аллергическая (атопическая). Клинико-патогенетические варианты БА (Федосеев Г.Б., 1979): атопический, инфекционно-зависимый, аутоиммунный, дисгормональный, дизовариальный, выраженный адренергический дисбаланс, холинергический, нервно-психический, аспириновый, физического усилия.

Таблица 1.20. Ключевые механизмы развития симптомов бронхиальной астмы

Симптомы	Механизмы
Кашель	Раздражение ирритантных рецепторов, бронхоконстрикция
Свистящее дыхание	Бронхоконстрикция
Заложенность в груди	Констрикция мелких ДП, воздушные ловушки
Одышка	Увеличение работы дыхания
Ночные симптомы	Активация воспаления, бронхиальная гиперреактивность

Фенотипы бронхиальной астмы

Фенотип - это набор признаков, которые формируются на основе генотипа пациента под воздействием факторов внешней среды.

БА - гетерогенное заболевание, и его гетерогенность проявляется в отношении времени дебюта, триггеров, типа воспаления, клинических проявлений, тяжести течения, ответа на проводимую терапию. Знание фенотипов БА необходимо врачу для персонифицированного подхода к терапии больного с данным заболеванием, оптимизации диагностики, лечения и профилактики.

Идентификация фенотипов на основании клинико-биологических параметров представлена в табл. 1.21.

Таблица 1.21. Классификация фенотипов бронхиальной астмы (Wenzel S., 2006)

Клинические/ физиологические	Определяемые триггерами	Определяемые типом воспаления
Тяжесть	Ацетилсалициловая кислота и другие НПВП	Эозинофильное
Частота обострений	Аллергены	Нейтрофильное
Выраженность обструкции ДП	Профессиональные аллергены и ирританты	Малогранулоцитарное
Возраст дебюта БА	Гормональные факторы	
Ответ на терапию	Физические нагрузки	

Биологические фенотипы бронхиальной астмы

Биологические фенотипы БА основаны на типе воспаления и составе клеток,

вовлеченных в воспаление. Выделяют 4 типа воспаления: *эозинофильный* (эозинофилы >3% в индуцированной мокроте), *нейтрофильный* (нейтрофилы >61% в индуцированной мокроте), *смешанный гранулоцитарный* (эозинофилы >3% + нейтрофилы >61%), *малогранулоцитарный* (содержание эозинофилов и нейтрофилов - норма).

Эозинофильный биофенотип БА - наиболее известный фенотип, характеризуется наличием эозинофильного типа воспаления в ДП. *Эозинофильное воспаление в ДП наблюдается при атопической, инфекционно-зависимой, аспириновой и профессиональной БА.*

Эозинофилы - основные эффектор-ные клетки, ответственные за развитие воспаления в СО бронхов, реализуемое с помощью цитоплазматических белков, содержащихся в их гранулах (эозинофильный катионный протеин, эозинофильная пероксидаза, эозинофильный нейротоксин), и их способности вырабатывать цитокины. Эозинофильный катионный протеин цитотоксичен относительно эпителиальных, тучных, гладкомышечных клеток, фибробластов, обладает иммуномодулирующими свойствами - стимулирует Th2-иммунный ответ. Активные формы кислорода, генерируемые эозинофильными пероксидазами, индуцируют окислительный стресс и последующую гибель клеток (апоптоз, некроз). Эозинофилы влияют на развитие тканей, гомеостаз, процессы репарации, иммунный ответ, формирование фиброза бронхиальной стенки. Эозинофилия мокроты коррелирует с выраженностью симптомов БА, тяжестью течения, снижением спирометрических показателей, частотой и выраженностью обострений БА. Эозинофилия мокроты коррелирует с эозинофилией крови.

Уровень эозинофилов в индуцированной мокроте и периферической крови, оксид азота в выдыхаемом воздухе (FeNO) - биомаркеры эозинофильного воспаления в НДП, его интенсивности и эффективности проводимой терапии.

Нейтрофильный биофенотип БА - фенотип, характеризующийся наличием нейтрофильного типа воспаления в ДП, развивающегося при воздействии

сигаретного дыма, аэрополлютантов, профессиональных сенсибилизаторов (мелкие корпускулярные частицы, изоцианаты), вирусов, бактерий. Нейтрофильный тип воспаления в НДП возможен у курящих больных БА, пациентов с ожирением, ГЭРБ, хроническим бронхитом, риноси-нуситом. Этот тип воспаления ассоциирован с повышением уровня ИЛ-8, нейтро-фильной эластазы, высокомолекулярной формы матриксной металлопротеина-зы, в результате чего *модифицируется структура ДП и прогрессивно снижается легочная функция.* При данном типе воспаления ответ на терапию ГК значительно снижен. *Маркеры нейтрофильного воспаления в настоящее время не определены.*

Смешанный гранулоцитарный биофенотип БА возможен при резистентной БА тяжелого течения с сопутствующими заболеваниями - аллергическими грибковыми заболеваниями легких, ГЭРБ, хроническим бронхитом, риноси-нуситом, др.

Малогранулоцитарный биофенотип БА - малоизучен, биомаркер не найден, его устанавливают при исключении других биофенотипов БА.

Этиологические фенотипы бронхиальной астмы

БА, опосредованная иммунными механизмами, носит название *аллергической.* При участии в формировании аллергической БА IgE-антител ее называют *IgE-обусловленной (атопической).* При отсутствии участия в формировании аллергической БА IgE-антител - *не обусловленной IgE (неатопической). Неаллергическая БА* – аспириновая БА (табл. 1.22).

Клинические фенотипы бронхиальной астмы

Клинические фенотипы БА разнообразны: аллергическая БА, неаллергическая БА, БА с поздним началом, аспиринчув-ствительная БА, БА с фиксированным ограничением воздушного потока, БА с поздним началом, БА у лиц с ожирением, тяжелая БА - включает угрожающие жизни состояния (табл. 1.23).

Молекулярные фенотипы бронхиальной астмы

Для совершенствования патогенетической терапии БА изучаются эндотипы данного заболевания. *Эндотип БА - суб-тип болезни, определяемый уникальным или отличительным функциональным либо патофизиологическим механизмом.* Один эндотип БА может лежать в основе нескольких фенотипов, так как является *молекулярной основой фенотипов.* Сегодня предложено 6 эндотипов БА: аспириновая БА; БА, ассоциированная с аллергическим бронхолегочным аспер-гиллезом; аллергическая БА у взрослых; свистящие хрипы у детей с высоким риском БА; поздняя БА с выраженной персистирующей эозинофилией; БА спортсменов (лыжников).

Классификация бронхиальной астмы по степени тяжести

Классификация БА по степени тяжести основана на оценке клинических симптомов заболевания, частоты и выраженности обострений, физической активности и спирометрических/пикфлоуметрических показателей до начала терапии (табл. 1.24).

Таблица 1.22. Сравнительная характеристика этиологических фенотипов бронхиальной астмы

Основные характеристики	БА		
	аллергическая		неаллергическая
	атопическая	неатопическая	аспириновая
Возраст дебюта	Детство, юношество	После 40 лет	20-40 лет, женщины
Семейный анамнез атопии	+	-	-
Другие проявления атопии	+	-	-
Ринит	+	+/-	-

Полипозный риносинусит	-	-	+
Непереносимость ацетилсалициловой кислоты/НПВП	-	-	+
Кожные тесты с аллергенами	+	-	-
Общий IgE	Повышен	Норма	Норма
Антигены специфического IgE	+	-	-
Эффективность ИГК	+	+	+
Эффективность антилейкотриеновых препаратов (АЛП)	+	+/-	+
Эффективность аллергенспецифической иммунотерапии (АСИТ)	+	-	-
Эффективность анти-IgE-антител	+	-	-
Эффективность анти-IL-5	+	+	+

Таблица 1.23. Характеристика клинических фенотипов бронхиальной астмы

Фенотипы БА	Характеристика
Аллергическая БА	• Дебют в детском возрасте. • Аллергические заболевания (личные/семейные) в анамнезе. • Эозинофильное воспаление в ДП. • Эозинофилия мокроты. • Хороший ответ на лечение ИГК
Неаллергическая БА	• Пациенты старших возрастных групп. • Нет связи с аллергическими заболеваниями. • Нейтрофилы/эозинофилы, нейтрофилы + эозинофилы в мокроте. • Хуже ответ на лечение ИГК
БА с поздним началом/второй половины жизни	• Начало в зрелом возрасте, чаще - у женщин. • Нет связи с аллергией. • Сопутствующие заболевания осложняют диагностику и терапию БА. • Плохой ответ на лечение ИГК/требуются более высокие дозы ИГК
БА с фиксированным ограничением скорости воздушного потока	• Длительно существующая БА. • Обусловлена ремоделированием стенок ДП
Поздняя БА с ожирением	• Выраженные респираторные симптомы. • Незначительное эозинофильное воспаление в ДП
Тяжелая БА: • тяжелое обострение БА/ астматический статус; • фатальная БА; • нестабильная БА; • тяжелое течение БА	• Внезапная смерть. • Внезапно возникающие тяжелые обострения при подобранном лечении. • БА, не контролируемая ИГК, требующая назначения СГК

Таблица 1.24. Классификация бронхиальной астмы по степени тяжести клинических проявлений и нарушению функции легких до начала терапии (Глобальная инициатива по бронхиальной астме, 2008)

Степень тяжести БА	Критерии тяжести
Интермиттирующая	Дневные симптомы <1 раза в неделю
	Обострения кратковременные
	Ночные симптомы ≤2 раз в месяц
	Физическая активность не ограничена

	$ОФВ_1$/ПСВ ≥80% должных значений. Вариабельность ПСВ ($ОФВ_1$) <20%
Легкая персистирующая	1 раз в неделю <дневные симптомы <1 раз в день
	Обострения могут снижать физическую активность и нарушать сон
	Ночные симптомы >2 раз в месяц
	Физическая активность не ограничена
	$ОФВ_1$/ПСВ ≥80% должных значений. Вариабельность ПСВ/$ОФВ_1$ = 20-30%
Среднетяжелая персистирующая	Дневные симптомы ежедневные
	Обострения могут ограничивать физическую активность и нарушать сон
	Ночные симптомы >1 раза в неделю
	Физическая активность может быть ограничена
	Ежедневный прием КДБА
	$ОФВ_1$/ПСВ 80-60% должных значений Вариабельность ПСВ / $ОФВ_1$ >30%
Тяжелая персистирующая	Дневные симптомы ежедневные
	Частые обострения
	Частые ночные симптомы БА
	Ограничение физической активности
	$ОФВ_1$/ПСВ ≤60% должных значений. Вариабельность ПСВ/$ОФВ_1$ >30%

Классификация бронхиальной астмы по тяжести течения

БА не постоянна, может меняться со временем и под влиянием лечения пациента. В связи с этим была предложена классификация тяжести течения БА [Глобальная инициатива по бронхиальной астме (GINA), 2014], которая оценивается только ретроспективно через несколько месяцев адекватно подобранной базисной терапии и устанавливается по наименьшему объему терапии, необходимому для достижения контроля заболевания (табл. 1.25).

Таблица 1.25. Классификация бронхиальной астмы по тяжести течения (Глобальная инициатива по бронхиальной астме, 2014)

Тяжесть БА	Ступень лечения БА
Легкая	1/2
Среднетяжелая	3
Тяжелая	4/5

Классификация бронхиальной астмы по уровню контроля

Основная цель терапии БА - достижение и поддержание контроля заболевания в течение длительного времени с учетом безопасности и стоимости лечения. Сложность достижения медикаментозного контроля БА коррелирует с ее тяжестью - чем тяжелее течение заболевания, тем сложнее достичь его контроля. Невозможно полностью излечить БА, но можно добиться ее полного контроля. При своевременной диагностике БА и адекватной терапии качество жизни больных не отличается от качества жизни здоровых лиц.

Для оценки контроля БА используются специальные валидизированные опросники: ACT, ACQ. Выделяют *контролируемую, частично контролируемую* и *неконтролируемую* БА (GINA, 2006). *Общий контроль БА включает: контроль симптомов заболевания и факторов риска неблагоприятных исходов* (обострений, фиксированной обструкции ДП, нежелательных побочных реакций на лекарственные препараты) (рис. 1.7). Достижению контроля заболевания препятствуют: коморбидность, продолжающийся постоянный контакт с аллергеном и/или триггером, отсутствие приверженности терапии, вредные привычки, поздняя диагностика, неадекватное лечение и др. Оценка контроля БА, в том числе ее симптомов, проводится исключительно после начала медикаментозной терапии (табл. 1.26).

ОБЩИЙ КОНТРОЛЬ БА

⇩

КОНТРОЛЬ СИМПТОМОВ
+
Контроль факторов риска: обострений*, дестабилизации, развития необратимой обструкции
+
Контроль ФВД (в начале терапии, через 3–6 мес, 1 раз в 1–2 года)
+
Контроль медикаментозной терапии — техника ингаляции, частота использования КДБА и СГК, объем терапии, приверженность лечению, факторы риска побочных эффектов
+
Контроль сопутствующих заболеваний — ринит, синусит, ГЭРБ, ожирение, депрессивные и тревожные состояния

Рис. 1.7. Контроль бронхиальной астмы

Факторы риска обострений БА (наличие ≥1 фактора риска повышает возможность развития обострения БА даже при хорошем контроле симптомов):

- тяжелые/частые обострения БА в прошлом;
- плохой контроль БА;
- неприменение ИГК, недостаточный ком-плаенс, неадекватная техника ингаляции;
- избыточное использование КДБА >200 доз в месяц;
- низкий $ОФВ_1$, особенно $ОФВ_1$ <60% должного;
- психоэмоциональные и социально-экономические проблемы;
- воздействие табачного дыма, аллергенов;
- наличие ожирения, риносинусита, пищевой аллергии;
- эозинофилия мокроты/крови;
- беременность;
- интубация/лечение в отделении интенсивной терапии по поводу БА;
- не менее 1 тяжелого обострения за последний год.

Факторы риска развития необратимой обструкции ДП:

- неприменение ИГК, неадекватные дозы (низкие);
- воздействие табачного дыма, аэропол-лютантов;
- низкий исходный $ОФВ_1$;
- хроническая гиперсекреция слизи;
- эозинофилия мокроты / крови. *Факторы риска развития побочных эффектов медикаментозной терапии:*

- частые курсы СГК;
- длительное применение высоких доз ИГК;
- неадекватная техника ингаляции.

Таблица 1.26. Оценка контроля симптомов бронхиальной астмы (за последние 4 нед)

Характеристики	Уровень контроля симптомов БА		
	контролируемая	частично контролируемая	неконтролируемая
Дневные симптомы >2 эпизодов в неделю	Нет	1-2 из перечисленного	3-4 из перечисленного
Ограничение активности из-за БА	Нет		
Ночные симптомы/пробуждения из-за БА	Нет		
Потребность в препаратах для купирования симптомов БА (СМП) >2 раз в неделю	Нет		

Обострение бронхиальной астмы

Обострение БА - острый эпизод прогрессирования ее симптомов относительно привычного для пациента уровня, требующий изменения обычного режима терапии и характеризующийся снижением функциональных показателей - ПСВ и ОФВ$_1$.

Обострения могут развиваться у любого пациента, независимо от тяжести БА, как при наличии диагноза, так и при первом проявлении заболевания. При трудно контролируемой БА обострения - частое клиническое проявление заболевания. Скорость развития обострения БА - от нескольких минут до 2 нед, время разрешения - от 5 до 14 дней. Обострения БА провоцируют: различные триггеры, сопутствующие заболевания вне ремиссии, беременность, неадекватная терапия. Клиническая оценка пациента с обострением БА (история заболевания, определение тяжести обострения, выявление триггеров обострения, наличие и характер осложнений, ответ на терапию), нарастающей одышкой и ухудшением газообмена должна быть проведена тщательно и очень быстро. Объем терапии обострения зависит от его степени тяжести (табл. 1.27). Во время лечения больного необходим регулярный контроль ПСВ, ЧСС, ЧД и показателей пульс-оксиметрии.

Под астматическим статусом понимают эпизод острой ДН вследствие обострения БА. В современных классификациях астматический статус эквивалентен понятиям «жизнеугрожающая БА» и «БА, близкая к фатальной».

Триггеры обострения БА: аллергены, респираторная инфекция, аэрополлю-танты, физическая нагрузка, метеорологические факторы, лекарственные препараты, пищевые продукты, эмоциональные реакции, беременность, менструации, обострение сопутствующих хронических заболеваний (синусит, ринит, бронхит и др.), неадекватная терапия.

Осложнения БА: ДН - острая или хроническая, эмфизема легких, пневмоторакс, ателектаз, бронхоэктазы, подкожная эмфизема, легочное сердце, СН. Степень ДН определяется по клиническим данным, сатурации O_2 и газам артериальной крови (табл. 1.28).

Таблица 1.27. Уровень тяжести обострений бронхиальной астмы

Тяжесть обострения БА	Один из следующих критериев
Умеренно тяжелое	• Усиление симптомов. • ПСВ ~50-75% лучшего/расчетного результата. • Повышение частоты использования препаратов скорой помощи ≥50% или дополнительное их применение через небулайзер. • Ночные пробуждения из-за симптомов БА, требующие применения препаратов скорой помощи
Тяжелое	• ПСВ ~33-50% лучших значений. • ЧД ≥25 в минуту.

	• Пульс ≥110в минуту. • Невозможность произнести фразу на одном выдохе
Жизнеугрожающая БА (астматический статус)	• ПСВ <33% лучших значений. • SpO_2(уровень насыщения крови кислородом) <92%. • PaO_2 (парциальноедавление кислорода в артериальной крови) <60 мм рт.ст. • $PaCO_2$ (парциальноедавлениеуглекислогогазавартериальной крови) 35-45 мм рт.ст. - нормокапния. • «Немое легкое». • Цианоз. • Слабые дыхательные усилия. • Брадикардия. • Гипотензия. • Утомление/оглушение/кома
БА, близкая к фатальной (астматический статус)	• $PaCO_2$ >45 мм рт.ст. - гиперкапния и/или потребность в проведении механической вентиляции легких

Таблица 1.28. Степени дыхательной недостаточности

Степень тяжести	Одышка (по Дембо А.Г., 1957)	PaO_2, мм рт.ст.	SaO_2, %	$PaCO_2$
Норма	Отсутствует	>80	>95	36-44
I	При значительной нагрузке	70-79	90-94	<50
II	При повседневной нагрузке	50-69	75-89	50-70
III	В покое	<50	<75	>70

Формулировка диагноза

В диагнозе БА должны быть отражены: нозология, фенотип, тяжесть, уровень контроля, обострение (при наличии) и степень его тяжести, осложнения, сопутствующие заболевания.

Примеры формулировки диагноза.

DS: Бронхиальная астма, атопическая форма (аллергический фенотип), легкого персистирующего течения, контролируемая. Аллергия к бытовым аллергенам (клещ домашней и книжной пыли). Персистирующий аллергический ринит, ремиссия. Аллергический конъюнктивит, ремиссия.

DS: Бронхиальная астма, неатопическая форма (неаллергический фенотип), среднетяжелого персистирующего течения, неконтролируемая, обострение средней степени тяжести. ДН 2-й степени. Эмфизема легких. Хронический бронхит в стадии обострения.

DS: Бронхиальная астма, неатопическая форма, средней степени тяжести, впервые выявленная (дебют). ДН 2-й степени. Эмфизема легких. Хронический бронхит, стадия обострения.

DS: Бронхиальная астма, неаллергическая форма, среднетяжелого персистирующего течения, неконтролируемая, обострение средней степени тяжести. ДН 2-й степени. Полипозный риносинусит. Непереносимость ацетилсалициловой кислоты и НПВП (аспириновая триада).

Диагностика

Диагноз БА устанавливается на основании: жалоб пациента, данных анамнеза, физикального и лабораторного обследования, результатов спирометрии и/или пикфлоуметрии, аллергологического обследования и исключения других заболеваний.

Жалобы или типичные респираторные симптомы БА: экспираторная одышка, удушье, свистящее дыхание, приступообразный непродуктивный или малопродуктивный кашель, «заложенность в груди». Для БА характерны: наличие более одного респираторного симптома, вариабельность симптомов по продолжительности и интенсивности, исчезновение симптомов самостоятельно или после применения бронхолитиков, появление или ухудшение симптомов ночью либо сразу после пробуждения, при ОРВИ, физической и эмоциональной нагрузках, смехе, смене погоды, при контакте с аллергенами, холодным воздухом, резкими запахами, табачным дымом, выхлопными газами автомобиля, при приеме ацетилсалициловой кислоты или ББ.

Сбор *анамнеза* включает ответы на вопросы: Бывают ли у пациента повторяющиеся эпизоды свистящих хрипов? Беспокоит ли пациента кашель по ночам? отмечаются ли у пациента свистящие хрипы или кашель через 5-10 мин после физической нагрузки? Бывают ли у пациента свистящие хрипы, заложенность в груди, кашель после контакта с аэроаллергенами или поллютантами? Замечал ли пациент, что простуда у него «спускается в грудь» или продолжается более 10 дней? Уменьшается ли выраженность симптомов после применения соответствующих противоастматических препаратов? Необходимо выявление в анамнезе клинических признаков, повышающих вероятность наличия БА у пациента: типичные респираторные симптомы БА в прошлом, наличие атопических заболеваний у больного, атопические заболевания и/или БА у родственников, эпизоды рассеянных сухих свистящих хрипов при аускультации грудной клетки, выслушиваемые ранее врачами, низкие показатели ПСВ/$ОФВ_1$ в прошлом, эозинофилия периферической крови ранее, частые ОРВИ, бронхиты, пневмонии в анамнезе, патология носа или околоносовых пазух (ОНП), непереносимость ацетилсалициловой кислоты и/или НПВП.

При осмотре больного БА физикальные признаки могут отсутствовать. При наличии бронхообструктивного синдрома могут выявляться: при аускультации грудной клетки - ослабление дыхания, удлинение выдоха, хрипы только при форсированном выдохе, или рассеянные сухие свистящие хрипы на выдохе при спокойном дыхании, или отсутствие дыхательных шумов («немое легкое»); другие клинические признаки - нарушение сознания, речи, вынужденное положение тела, цианоз, набухание шейных вен, «вздутая» грудная клетка, участие вспомогательных мышц в дыхании, тахипноэ, тахикардия. Важное диагностическое значение имеет выявление внелегочных проявлений аллергии (АР, конъюнктивита, дерматита) - затруднение носового дыхания, ринорея, слезотечение и гиперемия конъюнктив, отек век, сыпь на кожных покровах, кожный зуд, и др.

Обязательные лабораторные исследования при диагностике БА: основные - клинический анализ крови (содержание эозинофилов), исследование сыворотки крови (уровень эозинофильного катионного протеина и IgE-антител суммарных и специфических к различным аллергенам), макроскопическое и микроскопическое исследование мокроты, аллерголо-гическое обследование (внутрикожные, или скарификационные тесты, или прик-тесты). Аллергологическое обследование проводит исключительно врач-аллерголог в условиях специализированного кабинета или стационара. *Дополнительные лабораторные исследования:* биохимический анализ крови, определение уровня пе-риостина, пульсоксиметрия [измерение и мониторирование сатурации кислорода ($SatO_2$)], микроскопическое исследование мазков из ротоглотки и носа, исследование крови на онкомаркеры, цитологическое исследование лимфоузлов и др.
Инструментальные исследования органов дыхания: основные - спирометрия или пикфлоуметрия с оценкой обратимости бронхиальной обструкции, определение фракционного оксида азота в выдыхаемом воздухе (FeNO), *дополнительные* - бодиплетизмография, пнев-мотахометрия, пульсоксиметрия, флюорография,

рентгенография, томография (рентгенологическая или компьютерная), бронхография, бронхоскопия, сцинтигра-фия легких.

Спирометрия - основной метод оценки выраженности и обратимости бронхиальной обструкции в диагностике БА. При выявлении, в процессе спирометрии, признаков нарушения вентиляции по обструк-тивному типу необходим тест с КДБА (сальбутамол, фенотерол - до 800 мкг, тербуталин - до 1000 мкг) на обратимость обструкции. Критерием диагностики БА является прирост $ОФВ_1$ ≥12%/200 мл в сравнении с исходным $ОФВ_1$ (через 15 мин после ингаляции КДБА). В отдельных случаях (у диагностически неясных пациентов, больных с выраженной бронхиальной обструкцией) проводят терапевтические пробы с ИГК и СГК. При отсутствии признаков нарушения вентиляции в ходе спирометрии, но наличии типичных респираторных симптомов в анамнезе пациента и других признаков БА необходим провокационный тест (с метахоли-ном или гистамином либо с физической нагрузкой), исключительно в условиях стационара.

При *пикфлоуметрии* измеряют ПСВ, которая коррелирует с $ОФВ_1$. Этот метод исследования может быть использован для диагностики БА при отсутствии возможности проведения спирометрии, а также для ежедневного контроля отсутствия или наличия бронхиальной обструкции и ее выраженности, эффективности проводимой терапии (график или дневник пикфлоуметрии) и для выявления триггеров. Подтверждает диагноз БА прирост ПСВ после ингаляции бронхолитика на 60 л/мин (20%) в сравнении с исходным показателем либо изменение ПСВ >20% в течение суток. Современные пикфлоу-метры - портативные, недорогие, просты в обращении. Для ежедневного контроля бронхиальной обструкции и эффективности проводимой терапии измеряются утренние и вечерние показатели ПСВ, суточная вариабельность ПСВ. Суточную вариабельность ПСВ определяют как амплитуду ПСВ между максимальным и минимальным значениями в течение дня, выраженную в процентах от средней за день ПСВ и усредненную за 2 нед.

Измерение *фракционного оксида азота в выдыхаемом воздухе* (FeNO) - простой, неинвазивный, безопасный, быстрый диагностический метод. Показания: диагностика эозинофильного воспаления, объективное подтверждение диагноза БА, прогнозирование эффективности терапии ГК, контроль терапии. Показатель FeNO очень вариабелен, и его значение зависит от многих факторов - курения, заболеваний верхних ДП, терапии ГК.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика БА проводится с целым рядом заболеваний в зависимости от наличия или отсутствия бронхообструктивного синдрома (рис. 1.8) и возраста пациента. БА у детей 6 -11 лет дифференцируют с синдромом назального затека, бронхоэктазами, врожденными заболеваниями сердца, бронхолегочной дисплазией, муковис-цидозом; БА у больных в возрасте 12 - 39 лет дифференцируют с синдромом назального затека, дисфункцией голосовых связок, гипервентиляцией, брон-хоэктазами, муковисцидозом, врожденными заболеваниями сердца, дефицитом α_1-антитрипсина, вдыханием инородного тела; у больных старше 40 лет - с гипервентиляцией, ХОБЛ, бронхоэктазами, СН, кашлем от лекарств, паренхиматозными заболеваниями легких, легочной эмболией и др.

Лечение

Основные пути введения ЛС: энтераль-ный (per os) - ЛС в форме растворов, та-

Рис. 1.8. Дифференциальная диагностика бронхиальной астмы

блеток, капсул; *парентеральный* - инъекция (внутривенная, внутримышечная, подкожная); *электрофорез; ингаляция* ЛС в виде аэрозолей и порошков. Ингаляционный путь введения ЛС при БА позволяет создать высокую концентрацию лекарственного вещества в НДП с минимальным побочным системным эффектом, технически прост и доступен, не сопряжен с риском инфицирования пациента и медперсонала.
Средства доставки лекарственных препаратов в ДП: ДАИ - со спейсером и активируемым вдохом; ДПИ - капсульные (спинхалер, ротахалер, диск-халер), резервуарные (турбухалер, циклохалер, изихалер), мультидозиру-ющие (мультидиск); ингаляторы типа «soft mist» (респимат); небулайзеры - компрессорные/струйные, ультразвуковые.

Выделяют 3 группы ЛС для лечения БА (табл. 1.29).

■ *Препараты для контроля симптомов заболевания - применяются в качестве регулярной поддерживающей терапии:* ИГК (табл. 1.30), АЛП, ДДБА (табл. 1.31) в комбинации с ИГК, фиксированные комбинации ИГК/ ДДБА (табл. 1.32), теофиллины длительного действия. Эти ЛС уменьшают воспаление в ДП, контролируют симптомы БА, редуцируют риски обострений и снижения функции легких.

■ *Препараты скорой помощи (СМП) для быстрого купирования симптомов*

БА - применяются по потребности: КДБА (табл. 1.33); короткодействующий М-холинолитик (КАХП), комбинация КАХП и КДБА (табл. 1.34), теофилли-ны короткого действия, формотерол (ДДБА), обладающий быстрым бронхо-литическим эффектом, в комбинации с ИГК. Эти ЛС необходимы больным БА при возникновении эпизодов затрудненного дыхания, при ухудшении контроля заболевания и развитии обострений. Уменьшение потребности в этих препаратах - цель и мера успешной терапии БА. При хорошем контроле заболевания потребность в препаратах СМП отсутствует.

■ *Дополнительная терапия для пациентов с тяжелой БА - применяется при наличии персистирующих симптомов и/или обострений БА, несмотря на терапию высокими дозами ИГК и ДДБА, необходимости воздействия на модифицируемые факторы риска: тиотропия бромид;* биологические препараты моноклональных антител (АТ) к IgE - *омализумаб,* к интерлей-кинам (ИЛ-5) - *реслизумаб, меполизумаб,* СГК.

Все ДДБА нельзя применять в качестве монотерапии БА, так как такое лечение маскирует хроническое воспаление в НДП и повышает риск разви-

Таблица 1.29. Медикаментозная терапия бронхиальной астмы

Препараты скорой помощи	Препараты для контроля симптомов	Дополнительная терапия тяжелой БА
КДБА	ИГК	Тиотропия бромид
КАХП	АЛП	Моноклональные АТ к IgE
КДБА + КАХП	ИГК + ДДБА	Моноклональные АТ к ИЛ-5
Теофиллины короткого действия	Теофиллины длительного действия	
Формотерол + ИГК		

Таблица 1.30. Ингаляционные глюкокортикоиды

Препарат	Дозы, мкг		
	низкие	средние	высокие
Беклометазон*	200-500	>500-1000	>1000-2000
Будесонид*	200-400	>400-800	>800-1600
Флутиказон*	100-250	>250-500	>500-1000
Мометазон*	110-220	≥220-440	≥440
Циклесонид*	80-160	>160-320	>320-1280
Триамцинолон	400-1000	>1000-2000	>2000
Флутиказона фуроат*	100	200	

* ИГК, зарегистрированные в России.

Таблица 1.31. Длительно действующие β_2-агонисты

Препарат	Разовая доза в ДАИ/ДПИ, мкг	Начало бронходила-тационного действия	Пик бронходилата-ционного действия	Длительность действия, ч
Формотерол (в составе фиксированных комбинаций с ИГК)	4,5 9,0 12,0	Через 3 мин	30-60 мин	≥12
Салметерол (в составе фиксированных комбинаций с ИГК)	25 50	Через 15-20 мин	60-120 мин	≥12
Вилантерол (в составе фиксированных комбинаций с ИГК)	22	Через 3,1-5,8 мин	0,5-6 ч	24

Таблица 1.32. Фиксированные комбинации ингаляционных глюкокортикоидов и длительно действующих β_2-агонистов

Торговое название	Международное непатентованное наименование	Форма выпуска	Дозы, мкг
Симбикорт Турбухалер♠	Будесонид + формотерол	ДПИ	80/4,5 160/4,5 320/9,0
ДуоРесп Спиромакс♠	Будесонид + формотерол	ДПИ	80/4,5 160/4,5

Таблица 1.32. Окончание

Торговое название	Международное непатентованное наименование	Форма выпуска	Дозы, мкг
Форадил Комби♠	Будесонид + формотерол	ДПИ	200/12 400/12
Формисонид-натив♠	Будесонид + формотерол	ДПИ	80/4,5 160/4,5 320/9,0
Серетид♠	Салметерол + флутиказон	ДПИ	100/50 250/50 500/50

Серетид*	Салметерол + флутиказон	ДАИ	50/25 125/25 250/25
Тевакомб*	Салметерол + флутиказон	ДАИ	50/25 125/25 250/25
Салтиказон-натив*	Салметерол + флутиказон	ДПИ	100/50 250/50 500/50
Фостер*	Беклометазон + формотерол	ДАИ	100/6
СабаКомб*	Беклометазон + сальбутамол	ДАИ	250/100
Форадил Комби*	Будесонид + формотерол	ДПИ	200/12 400/12
Формисонид-натив*	Будесонид + формотерол	ДПИ	80/4,5 160/4,5 320/9,0
Релвар Эллипта*	Вилантерол + флутиказона фуроат	ДПИ	92/22 184/22
Зенхейл*	Мометазон + формотерол	ДАИ	100/5 200/5

Таблица 1.33. Короткодействующие β2-агонисты

Препарат	Разовая доза в ДАИ/ДПИ, мкг	Разовая доза для небулайзера, мг	Начало брон-ходилатацион-ного действия	Пик бронхо-дилатацион-ного действия	Длительность действия, ч
Сальбутамол	100 200	2,5-5,0	Через 3 мин	30-60 мин	4-6
Фенотерол	100	1-2	Через 3 мин	30 мин	4-6
Тербуталин	250 500	-	Через 3 мин	30 мин	4-6

Таблица 1.34. Антихолинергические препараты

КАХП			
Название	Форма выпуска	Разовая доза	Длительность действия, ч
Ипратропия бромид	ДАИ Раствор для небулайзера	20 мкг 0,25-0,5 мг (1-2 мл)	4-8
КАХП			
Название	Форма выпуска	Разовая доза	Длительность действия, ч
Ипратропия бромид + фенотерол	ДАИ Раствор для небулайзера	50/20 мкг 1,0/0,5 мг (2 мл)	6-8
Антихолинергический препарат длительного действия			
Название	Форма выпуска	Разовая доза	Длительность действия
Тиотропия бромид	Ингалятор типа «soft mist» (респимат). Капсульный ДПИ. Раствор для ингаляций	18 мкг	24

тия тяжелых обострений заболевания. ДДБА назначают только в комбинации с ИГК.

Эффекты β_2-агонистов: расслабление гладкой мускулатуры бронхов путем стимуляции β_2-адренергических рецепторов, ингибирование освобождения медиаторов тучными клетками, экссудации плазмы и развития отека ДП, увеличение мукоци-лиарного клиренса, уменьшение секреции слизи и кашля.

Побочные эффекты β_2-агонистов: синусовая тахикардия, АГ, нарушение ритма (НР) сердца, гипокалиемия, гипергликемия, тремор, нервное напряжение, нарушение сна.

Профилактика побочных эффектов β_2-агонистов: правильная техника ингаляции ДАИ (встряхивать ингалятор перед каждым использованием, максимально глубокий

медленный вдох, синхронизация вдоха и нажатия на баллончик, задержка дыхания после ингаляции на 10 с, при необходимости использования 2 доз - два последовательных маневра), использование спейсера, использование порошковых ингаляторов (ДПИ), исключение передозировки β_2-агонистов, выбор β_2-агониста с минимальным риском осложнений.

В регуляции тонуса бронхов имеют значение 3 подтипа М-холинорецепторов: M_1, M_2, M_3 *Эффекты М-холинолитиков:* препятствуют взаимодействию ацетилхолина с М-холинорецепторами, блокируют стимуляцию волокон *N. vagi,* подавляют рефлекторную бронхоконстрикцию и секрецию бронхиальных желез. Эти ЛС являются альтернативой адреномиметикам при лечении БА у пациентов, высокочувствительных к их побочным эффектам и с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, так как хорошо переносимы, безопасны при длительном применении, не вызывают развития тахифилаксии и кардиотоксического действия. Комбинация КАХП и КДБА эффективнее отдельных компонентов и связана с влиянием данного препарата на различные отделы бронхиального дерева и механизмы формирования бронхоспазма, большей продолжительностью действия и безопасностью. Тиотропия бромид - второе поколение М-холинолитиков, проявляет высокую специфическую селективность и сродство ко всем трем типам мускариновых рецепторов (в сравнении с КАХП - в 6-20 раз выше), что объясняет его хорошую эффективность и длительное действие (24 ч). В ряде исследований *in vitro* продемонстрированы противовоспалительный эффект тиотропия бромида и снижение темпа ремоделирования ДП. Тиотропия бромид рекомендован в качестве дополнительного средства лечения больных БА тяжелого течения, не достигших контроля при терапии ИГК и ДДБА в высоких дозах, имеющих ограничения по применению ДДБА. *Побочные эффекты антихолинергических препаратов:* местные - сухость во рту, горький металлический вкус, кашель, фарингит, парадоксальный бронхоспазм, тошнота; системные - задержка мочи, запор, тахикардия, обострение глаукомы.

Теофиллины короткого действия - аминофиллин, *длительного действия* - теофиллин (продолжительность действия 12-24 ч). *Эффекты метилксантинов:* бронходилатация, слабое противовоспалительное и иммуномодулирующее действия, усиление мукоцилиарного транспорта, снижение давления в системе легочной артерии, уменьшение отека СО бронхов, стабилизация мембран тучных клеток, повышение секреции кортизола, увеличение силы дыхательных мышц, положительное влияние на легочные объемы, параметры газообмена, диспноэ, толерантность к физической нагрузке. *Противопоказания:* лекарственная аллергия, язвенная болезнь (ЯБ), НР сердца, АГ, СН, стенокардия, ИМ, геморрагический инсульт, кровоизлияние в сетчатку глаза, эпилепсия, судорожный синдром, почечная и печеночная недостаточность. *Побочные эффекты метилксантинов:* потеря аппетита, гастралгия, тошнота, рвота, рефлюкс, изжога, диарея, НР, тахикардия, ГБ, нарушение сна, возбуждение, тревожность, раздражительность, тремор, судороги, эпилептические припадки, усиление диуреза. Теофиллины замедленного высвобождения малоэффективны в терапии БА и имеют высокую частоту побочных эффектов, в том числе жизнеугрожающих (при использовании в высоких дозах).
Все ИГК равноэффективны и используются в терапии персистирующих симптомов БА. Фармакологические и фармакокинетические свойства мометазона и циклесонида позволяют применять эти препараты однократно в сутки (особенно в низких и средних дозах). Клинический эффект ИГК развивается постепенно и проявляется к 5-7-му дню терапии.

ГК обладают геномным (трансактивация) и внегеномным (трансрепрессия) эффектами. Противовоспалительный эффект ГК опосредован преимущественно

трансрепрессией, а нежелательные эффекты - преимущественно трансактивацией. *Эффекты ГК:* оказывают ингибирующее действие на клетки воспаления в ДП (уменьшают количество эозинофилов, тучных клеток и Т-лимфоцитов), подавляют синтез цитокинов Т-лимфоцитами и макрофагами, тормозят продукцию слизи бокаловидными клетками, предотвращают развитие тахифилаксии β_2-адренорецепторов, восстанавливают структуру эпителия ДП, уменьшают проницаемость эндотелиальных клеток и др. *Важные фармакокинетические характеристики ИГК: биодоступность* при ингаляции - количество препарата, поступающее в системный кровоток; *связывание с белками* - пропорция препарата, связавшаяся с белками крови и ставшая неактивной; *клиренс* - объем крови, из которого препарат выводится в единицу времени; *объем распределения* - липофильность препарата (доля препарата во внесосудистом пространстве); *период полужизни* - время, за которое концентрация препарата в плазме уменьшается вдвое (табл. 1.35). Эти показатели определяют *терапевтический индекс* ИГК (соотношение местной противовоспалительной активности и системного действия препарата), который уменьшается при повышении их дозы. Поэтому цель лечения БА - достижение контроля заболевания на минимально эффективной дозе ИГК. При невозможности снижения дозы ИГК до минимальной/средней предпочтительно добавить к лечению препарат другого класса - ДДБА или АЛП (прежде чем повышать дозу ИГК).

Нежелательные эффекты ИГК: местные - дисфония (5-58% больных БА), орофарингеальный кандидоз (5-25% больных БА), фарингит (4-25% больных БА), рефлекторный кашель, парадоксальная брон-хоконстрикция (реакция на пропелленты в ДАИ, лактозу в ДПИ); *системные* - подавление гипоталамо-гипофизарно-над-почечниковой системы (снижение секреции эндогенного кортизола), снижение минеральной плотности костной ткани и остеопороз (снижение активности остеобластов), истончение кожных покровов и образование синяков, петехии, изменение массы тела, катаракта и глаукома, метаболические нарушения и др. Системные эффекты ИГК *определяются:* фракциями препарата (всасывающейся из легких и ротоглоточной), активностью молекулы, дозой, средством доставки лекарственного препарата в ДП, фармакокинетическими свойствами.

Таблица 1.35. Фармакокинетические свойства ингаляционных глюкокортикоидов

ИГК	Оральная биодоступность, %	Связывание с белками, %	Клиренс, л/ч	Объем распределения, л	Время полужизни, ч
Беклометазон	15	87	230	20	0,1
Будесонид	11	88	84	183	2,8
Флутиказон	<1	91	69	300	8
Мометазон	<1	98	53,5	332	4,5
Циклесонид	<1	99	152	207	0,4

Профилактика нежелательных явлений ИГК: правильная техника ингаляции, полоскание ротоглотки после каждой ингаляции аэрозоля щелочным раствором, использование спейсера с ДАИ или ДПИ, выбор препарата с наилучшими фармакокинетическими свойствами, использование минимально необходимой дозы, минимальная кратность введения, снижение голосовой нагрузки (для певцов, лекторов, дикторов, педагогов), использование КДБА перед ИГК - при кашле и бронхоспазме, добавление к лечению препарата другого класса (ДДБА или АЛП) при невозможности снижения дозы ИГК до минимальной/средней, при терапии высокими дозами ИГК - монитори-рование уровня эндогенного кортизола, денситометрия, офтальмоскопия.

СГК: преднизолон, метилпреднизолон, триамцинолон, дексаметазон, бетамета-зон. Из-за большей безопасности в сравнении с другими СГК чаще используют преднизолон и метилпреднизолон.
СГК используют в терапии тяжелых обострений БА. Терапевтический эффект этой группы ЛС наступает через 4-6 ч от начала применения. Предпочтительно использование СГК в виде таблеток, так как их легче дозировать в сравнении с парентеральными формами, а эффективность - одинаковая. *Побочные эффекты СГК:* угнетение функции и атрофия коры надпочечников, остеопороз, переломы, асептические некрозы костей, задержка роста, усиление аппетита, ожирение, ухудшение заживления ран (замедление регенерации), иммуносупрессивное действие, миопатия, гипотрофия мышц, миокардиодистрофия, истончение кожи, стрии, облысение, васкулит, гиперлипи-демия, гипокалиемия, задержка натрия и воды, АГ, отеки, тромбозы и тромбоэмболии, психические расстройства, гипергликемия, стероидный СД, катаракта, глаукома, экзофтальм, повышение внутричерепного давления, стероидные язвы желудка и двенадцатиперстной кишки (ДК), панкреатит, стеатоз печени, гирсутизм, аменорея, импотенция, синдром Кушинга. *Профилактика побочных эффектов:* использование кратковременной (5-10 дней) или прерывистой (альтернирующей) схем лечения, применение СГК в минимально необходимой дозе, утренний прием препарата, диета, обогащенная белком, кальцием, калием, ограничение жидкости, соли, углеводов, исключение алкоголя и курения, использование ингибиторов протонной помпы (ИПП), физическая активность.

Фиксированные комбинации ИГК/ ДДБА обеспечивают достижение контроля БА значительно лучше в сравнении с монотерапией ИГК или использованием ИГК и ДДБА по отдельности.

Антагонисты лейкотриеновых рецепторов (АЛП): монтелукаст, *зафирлу-каст, пранлукаст*[р]*, побилукаст*[р]*, вер-лукаст*[р]*, циналукаст*[р]*, иралукаст*[р]*, томелукаст*[р]*.* АЛП назначают *per os* (обладают системным противовоспалительным эффектом), 1 р/сут, в любое время дня. Цистеиниловые лейкотриены (ЛТС4, ЛТD4, ЛТЕ4), образующиеся в результате обмена арахидоновой кислоты по 5-ли-пооксигеназному пути из фосфолипидов клеточной мембраны под действием фос-фолипазы А2 (жирные кислоты), - медиаторы, участвующие в патогенезе БА. Цистеиниловые лейкотриены, генерируемые эозинофилами, базофилами, тучными клетками, макрофагами, миелоидными дендритными клетками, оказывают выраженные провоспалительный и брон-хоконстрикторный эффекты. Особенно значим уровень цистеиниловых лейко-триенов при аспириновой БА. *Механизм действия АЛП -* ингибируют эффекты лейкотриенов: бронхоконстрикция, гиперреактивность бронхов, гиперсекреция слизи, увеличение проницаемости мелких сосудов, инфильтрация стенок бронхов клетками воспаления, пролиферация волокон гладкой мускулатуры бронхов, замедление мукоцилиарного транспорта. *Нежелательные явления АЛП:* ГБ, боль в животе, желудочно-кишечные расстройства, аллергические реакции - редко, повышение уровня трансаминаз сыворотки крови, гепатотоксическое действие (лекарственный гепатит) - редко, фарингит, повышение восприимчивости к ОРВИ. *Показания для применения АЛП в качестве монотерапии и в комбинации с ИГК:* аспириновая БА, БА с АР, частые вирус-индуцированные обострения БА, курящие пациенты с БА, БА у пациентов с ожирением и избыточной массой тела, БА с низкой толерантностью к физической нагрузке, степ-даун-терапия, противопоказания к назначению ДДБА, начальная контролирующая терапия пациентов с выраженными побочными эффектами ИГК, при отказе от использования ИГК.

В настоящее время появилось новое направление в лечении БА - биологическая терапия - лечение с помощью биологических препаратов (в том числе, моно-клональных АТ), получаемых из живых организмов или их продуктов.

Моноклональные АТ вырабатываются иммунными клетками, принадлежащими к одному клеточному клону, т.е. происходят из одной плазматической клетки-предшественницы. Их структура спланирована с целью имитации или блокировки определенного вещества организма или воздействия на клетки определенного типа. *Гуманизированные моноклональные АТ к IgE:* *омализумаб* - эффективный и

безопасный биологический препарат для терапии среднетяжелой и тяжелой аллергической IgE-обусловленной БА, не контролируемой ГК. *Механизм действия:* селективное связывание со свободными молекулами IgE препятствует их связи со специфическими рецепторами на тучных клетках и лейкоцитах, что приводит к снижению экспрессии этих рецепторов на клетках и секреции медиаторов аллергического воспаления, редукции самого воспаления. *Показания для назначения:* дополнительная терапия среднетяжелой и тяжелой атопической БА, не контролируемой ГК; положительные кожные тесты с аллергенами и/или наличие специфических IgE АТ к аллергенам; 1500 МЕ/ мл ≥уровень IgE общего ≥30 МЕ/мл. Доза и частота инъекций препарата зависят от уровня IgE и веса пациента.

Антиинтерлейкин-5 (Анти-ИЛ-5) препараты: *меполизумаб*, *реслизумаб*, *бенрализумаб*. ИЛ-5 - основной цитокин, запускающий и поддерживающий эозинофильное воспаление при БА. *Меполизумаб* и *реслизумаб* - моноклональные АТ к молекуле ИЛ-5 (одобрены для клинического применения). Препарат *меполизумаб* зарегистрирован в европейских странах, США и внесен в международные рекомендации по лечению БА (GINA) в качестве дополнительной терапии тяжелой БА. *Меполизумаб* селективно ингибирует эозинофильное воспаление, уменьшает эозинофилию мокроты и крови. Препарат *реслизумаб* зарегистрирован в России, европейских странах и США. Рекомендован в качестве дополнительной терапии тяжелой БА, эозинофильного фенотипа. *Бенрализумаб* - моноклональное АТ к субъединице рецептора IL-5Rα. Эффективность и безопасность *бенрализумаба* продолжают изучаться. Препараты моноклональных АТ против ИЛ-4, ИЛ-13 и ИЛ-17 *(лебрикизумаб*ᴾ*, тралокинумаб*ᴾ*, дупилумаб, секукинумаб, бродалумаб*ᴾ*)* находятся в стадии клинического исследования. Чтобы избежать неоправданных затрат и получить оптимальный эффект лечения БА, биологическая терапия требует строгого отбора пациентов на основании клинических и биологических маркеров.

Направления терапии БА: достижение и поддержание контроля БА, терапия обострений БА. Для достижения и поддержания контроля БА необходимы: сотрудничество врача с пациентом, своевременная диагностика БА, диагностика сопутствующих аллергических и неаллергических заболеваний, обучение пациента, элиминация аллергенов, исключение контакта с триггерами, отказ от курения, адекватная терапия, приверженность лечению, правильная техника ингаляционной терапии.

Основным принципом лечения БА является ступенчатый подход - увеличение объема терапии при отсутствии контроля и/или наличии факторов риска обострений и уменьшение объема терапии при достижении, сохранении стабильного контроля, отсутствии факторов риска. Каждая ступень включает варианты терапии, которые могут служить альтернативами при выборе поддерживающей терапии БА (рис. 1.9). Выбор ступени лечения БА определяется выраженностью симптомов заболевания и наличием факторов риска обострений. Интенсивность терапии пересматривается через 3 мес, при сохранении контроля БА в течение этого времени возможно понижение ступени лечения. Уменьшение дозы ИГК должно быть медленным (на 25-50% каждые 3 мес), в связи с возможностью развития обострения. Цель - достижение минимального объема терапии, контролирующего БА. Если лечение начато со ступеней 4-5, переход на более низкую ступень можно осуществить раньше. Повышают ступень лечения при наличии неконтролируемых

симптомов БА, обострений или факторов риска обострений БА. Перед повышением интенсивности терапии необходимо оценить и скорректировать правильность диагноза, технику ингаляции и приверженность терапии, сопутствующие заболевания и их лечение.

Варианты лечения на ступени 1.
■ *По потребности:* будесонид + формотерол в низкой дозе или КДБА + ИГК в низкой дозе.
Варианты лечения на ступени 2.

■ *Ежедневно:* ИГК в низкой дозе или АЛП, или *по потребности:* будесонид + формотерол в низкой дозе, или КДБА + ИГК в низкой дозе.

Варианты лечения на ступени 3.

■ *Ежедневно:* ИГК в низкой дозе + ДДБА, или ИГК в низкой дозе + АЛП, или ИГК в средней дозе. *По потребности (скорая помощь):* будесонид + формотерол в низкой дозе или КДБА. *Варианты лечения на ступени 4.*

■ *Ежедневно:* ИГК в средней дозе + ДДБА или ИГК в высокой дозе, *добавление:* АЛП или тиотропия бромид. *По потребности (скорая помощь):* будесонид + формотерол в низкой дозе или КДБА. *Варианты лечения на ступени 5.*

■ *Ежедневно:* ИГК в высокой дозе + ДДБА, *добавление:* тиотропия бромид или анти-IgE-терапия, или анти-ИЛ-5-терапия, или СГК в низких дозах. *По потребности (скорая помощь):* будесонид + формотерол в низкой дозе или КДБА.

- Добавление:

о тиотропия бромид - взрослые больные тяжелой БА, не достигшие контроля на ступенях 4-5; о анти-IgE-терапия (омализумаб) - больные с аллергическим фенотипом БА, не моложе 6 лет, не достигшие контроля на ступени 4; о анти-ИЛ-5-терапия (реслизумаб, меполизумаб) - больные с тяжелой эозинофильной БА, не моложе 18 лет, не достигшие контроля на ступени 4; о низкие дозы СГК (≤7,5 мг/сут по преднизолону) - взрослые больные с плохим контролем симптомов и/или частыми обострениями, несмотря на правильную технику ингаляции и хорошую приверженность лечению на ступени 4. *Другие методы лечения БА:* элиминация аллергенов, АСИТ, профилактика и своевременное лечение ОРВИ и других заболеваний, санация очагов хронической инфекции, исключение воздействия профессиональных сенсибилизаторов - трудоустройство, борьба с табакокурением и пассивным курением, ожирением, тревожностью, физическая активность, лечебно-физкультурный комплекс (ЛФК), дыхательная гимнастика, обучение больного БА методам самоконтроля (пикфло-уметрия, ведение дневника), контроль качества и безопасности медикаментозных препаратов, используемых в терапии БА и сопутствующих заболеваний, исключение ЛС, ухудшающих течение БА, составление письменного плана действий в случае ухудшения состояния.

Рис. 1.9. Ступенчатая терапия бронхиальной астмы (Глобальная инициатива по бронхиальной астме, 2019)

Лечение обострения бронхиальной астмы

Тактика ведения пациента и объем терапии зависят от тяжести обострения БА. Пациенты с легким и среднетяжелым обострениями (снижение ПСВ на 25-50%, ночные пробуждения из-за симптомов БА и повышенная потребность в КДБА) лечатся в амбулаторных условиях, больные БА с тяжелыми и жизнеугрожающими обострениями - в условиях стационара и отделений интенсивной терапии (рис. 1.10).

Рис. 1.10. Тактика ведения больного с обострением бронхиальной астмы

Факторы риска летального исхода при БА: в анамнезе - астматический статус, интубация, искусственная вентиляция легких, в течение последнего года - госпитализация или лечение в отделении интенсивной терапии по поводу БА, терапия СГК в настоящее время или недавно, отсутствие терапии ИГК в настоящее время, избыточное использование КДБА, в анамнезе - наличие психического

заболевания/психосоциальных проблем, низкая приверженность терапии БА, плохое соблюдение письменного плана действий при БА или его отсутствие.

Цель лечения обострения БА - быстрое устранение бронхиальной обструкции и гипоксемии, предотвращение дальнейших рецидивов. Основные направления терапии обострения БА - повторные ингаляции КДБА, применение СГК, кислородотерапия. Кислородотерапия проводится на госпитальном этапе.

Терапия первой линии обострения БА (высокие дозы КДБА) должна быть назначена как можно раньше. При легком и среднетяжелом обострениях БА оптимальный метод быстрого устранения бронхообструктивного синдрома - *многократное использование КДБА* (4-10 ингаляций каждые 20 мин в течение 1-го часа,
через ДАИ со спейсером). После 1-го часа терапии доза КДБА и кратность применения зависят от степени тяжести обострения БА: при легком обострении необходимы 2-4 дозы КДБА каждые 3-4 ч, при обострении средней тяжести КДБА используются по 6-10 доз каждые 1-2 ч. Можно вводить бронхолитики с помощью небулайзера (однократная доза сальбута-мола - 2,5 мг, фенотерола - 1 мг на одну ингаляцию). При обострении БА возможно использование ипратропия бромида через небулайзер в дозе 500 мкг каждые 4-6 ч или 2-4 ч. Предпочтительна комбинация β_2-агониста и антихолинергического препарата - это снижает частоту госпитализаций и более выраженно улучшает ПСВ и $ОФВ_1$. Такую комбинацию рекомендуют использовать при выраженной обструкции, вирус-индуцированном обострении БА, при бронхоспазме, вызванном β-АБ. *СГК целесообразно использовать при лечении всех обострений, кроме самых легких, особенно при следующих
условиях:* начальная терапия КДБА не обеспечила длительного улучшения; обострение развилось у пациента, уже получающего СГК; предшествующие обострения требовали назначения СГК. Адекватные дозы СГК: преднизолон (или эквивалент) 40-50 мг/сут *per os* однократно. Длительность терапии 5-7 дней с одномоментной отменой препарата. Клинический эффект проявляется через 4 ч. Отмена СГК проводится только на фоне ИГК. Если пациент получал ИГК до обострения, прием препарата продолжается в более высокой дозе. Терапия высокими дозами ИГК через небулайзер (будесонид 2-4 мг/сут за 4 приема) по эффективности не уступает пероральным СГК.

Литература

1. Бронхиальная астма. Современный взгляд на проблему / Н.М. Ненашева. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 304 с.

2. Клинические рекомендации «Бронхиальная астма». Профессиональные ассоциации: МОО «Российское респираторное общество», ММО «Педиатрическое респираторное общество», Министерство здравоохранения Российской Федерации, 2016. 76 с.

3. Ненашева Н.М. Биологическая терапия бронхиальной астмы: настоящее и будущее // Consilium Medicum. 2016. Т. 18, №11. С. 30-38.

4. Респираторная медицина: руководство в 3 т. / Под ред. А.Г. Чучалина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Литтерра, 2017.

5. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению бронхиальной астмы, 2016. www.pulmonology.ru

6. Baverel P.G., White N., Vicini P. et al. Dose-Exposure-Response Relationship of the Investigational Anti-Interleukin-13 Monoclonal Antibody Tralokinumab in Patients With Severe, Uncontrolled Asthma // Clin. Pharmacol. Ther. 2017 Jul 30. doi 10.1002/cpt.803.

7. Global Initiative for Asthma. Updated 2019.

Внебольничная пневмония

Пневмония - группа различных по этиологии, патогенезу, морфологической характеристике острых инфекционных (преимущественно бактериальных) заболеваний, характеризующихся очаговым поражением респираторных отделов легких с обязательным наличием внутриальвеолярной экссудации.

Эпидемиология

Пневмония - наиболее распространенное острое инфекционное заболевание. На долю пневмонии среди неспецифических инфекционных заболеваний респираторного тракта приходится до 4%. По данным Министерства здравоохранения России и Роспотребнад-зора, заболеваемость пневмонией за последние пять лет на 100 тыс. населения составила: в 2015 г. - 337,02, в 2016 г. - 418,2, в 2017 г. - 413,15 и 2018 г. - 492,2 человек соответственно. Риск возникновения пневмонии зависит от возраста, пола и сопутствующих заболеваний. Чем старше пациент, тем риск возникновения пневмонии выше. Мужчины болеют пневмонией чаще, чем женщины. Пневмония, так же как и в доантибак-териальную эру, остается заболеванием с возможным летальным исходом. Смертность при пневмонии наименьшая у лиц молодого и среднего возраста без сопутствующих заболеваний с нетяжелым течением и составляет от 1 до 3%. У пациентов пожилого и старческого возраста, при наличии серьезной сопутствующей патологии (ХОБЛ, злокачественные новообразования, алкоголизм, СД, ХСН и др.), а также в случаях тяжелого течения заболевания этот показатель возрастает до 15-58%. Примечательно, что с момента начала использования первых антибактериальных препаратов до настоящего времени динамика летальности при пневмонии остается практически неизменной и составляет для внебольничных пневмоний 17-21 случай на 100 тыс.

Этиология и патогенез

Понимание этиологии пневмонии позволяет осуществить основной принцип лечения инфекционного заболевания - этиотропное назначение антибактериального препарата. Возбудителями пневмонии могут быть как бактерии, так и вирусы, а также, в более редких случаях, грибы и пневмоцисты, иногда - гельминты. Чаще всего внебольничные пневмонии (ВП) ассоциированы с микроорганизмами, заселяющими верхние ДП, приобретшими высокую вирулентность при снижении противо-инфекционной защиты НДП. Наиболее значимые возбудители ВП представлены в табл. 1.36.

Таблица 1.36. Этиология внебольничной пневмонии

Возбудитель	Встречаемость, %
Streptococcus pneumoniae	30-50
Haemophilus influenzae	6-13
Moraxella catarrhalis	1-3
Mycoplasma pneumoniae	5-30
Chlamydophila pneumoniae	5-30
Legionella pneumoniae	2-8
Staphylococcus aureus	3-5
Грамотрицательные бактерии (*Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa, Enterobacter spp.* и др.)	1-3
Вирусы (вирус гриппа, риновирус, респираторный синцитиальный вирус, коронавирус, бокавирус человека, метапневмовирус человека)	2-15

Большинство случаев ВП ассоциируется с *Streptococcus pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydophila pneumoniae, Haemophilus influenzae,* респираторными вирусами. Значительное число случаев заболевания, от 10 до 30%, вызывается комбинацией пневмококка с *Haemophilus influenzae, Chlamydophila*

pneumoniae и *Mycoplasma pneumoniae.* Распространенность ВП вирусной этиологии носит се-

зонный характер и возрастает в холодное время года, в период эпидемиологического неблагополучия по заболеваемости гриппом и ОРВИ. Различают первичную вирусную пневмонию (развивается в результате непосредственного вирусного поражения легких) и ассоциированную с вторичным бактериальным инфицированием, которое может сочетаться с первичным вирусным поражением легких или быть самостоятельным поздним осложнением гриппа или другой респираторной вирусной инфекции.

На этиологическую структуру ВП оказывают влияние как различные факторы среды обитания пациента, так и его индивидуальные особенности, включая вредные привычки и сопутствующие патологии. В табл. 1.37 представлена преимущественная структура вероятных возбудителей ВП в зависимости от различных факторов.

Таблица 1.37. Структура вероятных возбудителей внебольничной пневмонии в зависимости от условий возникновения, факторов риска, сопутствующих заболеваний

Сопутствующее заболевание, фактор риска, условия возникновения	Вероятные возбудители
Нетяжелая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний, не принимавших за последние 3 мес антимикробные препараты (АМП) ≥2 дней и не имеющих других факторов риска	S. *pneumoniae, M. pneumoniae, C. pneumoniae, H. influenzae,* респираторные вирусы
Нетяжелая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями, и/или принимавших за последние 3 мес АМП ≥2 дней, и/или имеющих другие факторы риска	*S. pneumoniae, H. influenzae, C. pneumoniae,* S. *aureus, Enterobacterales,* респираторные вирусы
Тяжелый или декомпенсированный СД	S. *pneumoniae, S. aureus,* энтеробактерии
Эпидемия гриппа	Вирус гриппа, S. *pneumoniae, S. aureus, H. influenzae*
ХОБЛ/курение	*H. influenzae, S. pneumoniae, M. catarrhalis, Legionella spp., P. aeruginosa* (тяжелая ХОБЛ)
Сопутствующее заболевание, фактор риска, условия возникновения	Вероятные возбудители
Алкоголизм	S. *pneumoniae,* анаэробы, энтеробактерии (чаще *K. pneumoniae)*
Использование внутривенных наркотиков	*S. aureus,* анаэробы, S. *pneumoniae*
Подтвержденная или предполагаемая аспирация	Энтеробактерии, анаэробы
Бронхоэктазы, муковисцидоз	*P. aeruginosa, B. cepacia, S. aureus*
Контакт с кондиционерами, увлажнителями воздуха, системами охлаждения воды, недавнее (<2 нед) морское путешествие/проживание в гостинице	*Legionella spp.*
Тесный контакт с птицами	*C. psittaci*
Тесный контакт с домашними животными (например, работа на ферме)	*C. burnetii*
Локальная бронхиальная обструкция (например, бронхогенная карцинома)	Анаэробы, S. *pneumoniae, H. influenzae, S. aureus*
Пребывание в домах престарелых	*S. pneumoniae,* энтеробактерии, *H. influenzae, S. aureus, C. pneumoniae,* анаэробы
Вспышка в организованном коллективе	*S. pneumoniae, M. pneumoniae, C. pneumoniae,* вирус гриппа
Коклюшеподобный кашель >2 нед	*B. pertussis*

В противоинфекционной защите нижних отделов ДП участвуют несколько факторов: аэродинамическая фильтрация воздуха, разветвление бронхиального дерева, кашлевой и чихательный рефлексы, аппарат мукоцилиарного клиренса (реснички мерцательного эпителия и бронхиальная слизь), а также механизмы неспецифического и специфического иммунитета. Воспаление развивается или вследствие снижения эффективности защитных механизмов человека, или при

массивности дозы микроорганизмов, и/или их повышенной вирулентности. Основной путь проникновения этиологического фактора в паренхиму легких - микроаспирация слизи, содержащей обычную флору верхних ДП, но могут быть и другие возможности инфицирования, представленные на рис. 1.11.

Микроаспирация секрета ротоглотки - физиологическое явление, наблюдающееся в норме во время сна у половины здоровых лиц. Состав микрофлоры верхних отделов ДП зависит от внешней среды, возраста пациента и общего состояния здоровья. Угнетение механизмов, обеспечивающих элиминацию инфицированного секрета из нижних отделов ДП и их стерильность, ведет к развитию пневмонии. Ингаляция микробного аэрозоля играет основную роль при инфицировании нижних отделов ДП облигатными возбудителями, например *Legionella spp.*

Важной проблемой является распространение среди возбудителей ВП штаммов с устойчивостью к антибактериальным препаратам, используемым в ее лечении, а именно к пенициллину и некоторым макролидам. Так, прошедшее в Российской Федерации в 2014-2016 гг. исследование Survey of antibiotic resistance (SOAR) выявило у 279 образцов *S. pneumoniae* и 279 образцов *H. influenzae* наличие низкой чувствительности к цефурокси-му (85,0%), цефаклору (76,7%), макролидам (68,8%) и триметоприму/сульфаметокса-золу (67,7%) по критериям CLSI (Clinical and Laboratory Standards Institution, 2007).

- Микроаспирация нормальной микрофлоры ВДП
- Вдыхание аэрозоля, содержащего возбудитель
- Гематогенное распространение
- Контактное, непосредственное распространение

Рис. 1.11. Патогенетические механизмы развития внебольничной пневмонии

Классификация

В соответствии с МКБ-10 ВП кодируется в рубриках J13-J16 и J18 (табл. 1.38). В основе МКБ-10 лежит этиологический принцип классификации пневмоний. В практической деятельности этиология заболевания верифицируется менее чем в половине случаев в связи с наличием объективных и субъективных факторов, таких как невозможность получения качественного клинического материала, недостаточная информативность и значительная продолжительность традиционных микробиологических исследований, взятие материала для исследования на фоне начатой антибактериальной терапии.

Таблица 1.38. Классификация пневмоний по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

Рубрика	Характеристика
J13	Пневмония, вызванная *S. pneumoniae*
J14	Пневмония, вызванная *Haemophilus influenzae*
J15	Бактериальная пневмония, не классифицированная в других рубриках
J15.0	Пневмония, вызванная *Klebsiella pneumoniae*
J15.1	Пневмония, вызванная *Pseudomonas*
J15.2	Пневмония, вызванная стафилококками
J15.3	Пневмония, вызванная стрептококками групп B
J15.4	Пневмония, вызванная другими стрептококками
J15.5	Пневмония, вызванная *Escherichia coli*
J15.6	Пневмония, вызванная аэробными грамотрицательными бактериями *Serratia marcescens*
J15.7	Пневмония, вызванная *Mycoplasma pneumoniae*
J15.8	Другие бактериальные пневмонии
J15.9	Бактериальные пневмонии неуточненные

J16	Пневмонии, вызванные другими инфекционными агентами, не классифицированными в других рубриках
J16.0	Пневмония, вызванная хламидиями
J16.8	Пневмония, вызванная другими уточненными инфекционными агентами
J17	Пневмония при болезнях, классифицированных в других рубриках
J18	Пневмония без уточнения возбудителя

Однако в практических целях принято разделять пневмонии на внебольничные и госпитальные (нозокомиальные). Выделение двух групп пневмоний на основании места возникновения в первую очередь обусловлено их этиологическими различиями. Если ВП этиологически связана с флорой слизистой ДП, то нозокомиальные пневмонии возникают вследствие заражения внутрибольничными возбудителями, чаще это аэробные грамотрицательные микроорганизмы, такие как *P. aeruginosa, E. coli, K. pneumoniae* и *Acinetobacter spp.*

В табл. 1.39 представлена клиническая классификация пневмоний.

Внебольничной пневмонию следует считать в случае остро возникшего заболевания во внебольничных условиях (не ранее 4 нед после выписки из стационара) или диагностированного в течение 48 ч после момента госпитализации.

Таблица 1.39. Классификация пневмоний (клиническая)

ВП	Нозокомиальная пневмония
I. Типичная (у пациентов с нормальным иммунитетом): а) бактериальная; б) вирусная; в) микобактериальная; г) паразитарная. II. У пациентов с нарушением иммунитета: а) синдром приобретенного иммунодефицита (СПИД); б) другие заболевания/патологические состояния. III. Аспирационная пневмония/абсцедирование	I. Собственно нозокомиальная пневмония. II. Вентилятор-ассоциированная пневмония. III. Нозокомиальная пневмония у пациентов с нарушением иммунитета: а) пневмония у пациентов донорских органов; б) пациенты на цитостатической терапии

Клиническая картина

В клинической картине болезни можно выделить две основные группы симптомов (табл. 1.40). Первая соответствует интоксикационному синдрому, вторая - брон-хо-легочно-плевральному синдрому. При остром начале эти синдромы развиваются в течение 1-2 дней, при постепенном начале болезни они могут проявляться в течение 1-2 нед.

Таблица 1.40. Синдромы, клинические проявления внебольничной пневмонии

Синдромы	Клинические проявления
Интоксикационный	Повышение температуры. Озноб. Потливость. Слабость. Диспепсия. Изменение сознания
Синдром респираторных проявлений. Бронхо-легочно-плевральный	Кашель с мокротой. Одышка.

В табл. 1.41 представлена характеристика основных симптомов, свойственных ВП.

Клинические проявления ВП могут иметь определенные особенности, зависящие как от состояния больного, так и от особенностей возбудителя.

У пациентов пожилого и старческого возраста клинические проявления пневмонии могут значительно отличаться от вышеописанных проявлений, свойственных пациентам молодого и среднего возраста без сопутствующих заболеваний, вследствие ряда присущих этому возрасту особенностей (рис. 1.12).

Вышеизложенные особенности пациентов пожилого и старческого возраста отражаются на симптомах ВП, изменяя их и делая нетипичной клиническую картину заболевания (табл. 1.42).

Особенности клинических проявлений зависят не только от возраста пациента, но и от свойств возбудителя ВП (табл. 1.43).

Диагностика

Диагностические исследования при ВП направлены на верификацию диагноза, идентификацию возбудителя, оценку тяжести течения и прогноза заболевания, выявление осложнений. Критерием диагноза пневмонии являются результаты клинического (физикального) обследования больного, лучевого исследования (рентгенография органов грудной клетки в двух проекциях), микробиологического исследования мокроты и анализа крови. Перечисленные критерии, используемые в совокупности, являются достаточными для диагностики пневмонии.

Таблица 1.41. Характеристика симптомов внебольничной пневмонии

Клинический симптом	Особенность проявления при ВП
Температура тела	Обычно высокая, внезапно появившаяся, может быть первым признаком болезни. Характерен озноб
Кашель с мокротой	Мокрота в небольшом количестве, обычно жидкая, гнойная, отходит легко, отдельными плевками в утреннее время после сна
Одышка	Грозный симптом, может проявляться как в форме тахипноэ, так и диспноэ, свидетельствует о выключении из активной вентиляции одной, двух долей или всего легкого и является показателем тяжелого течения болезни
Боль в грудной клетке	Обусловлена вовлечением в процесс плевры, возникает при углубленном дыхании, кашле

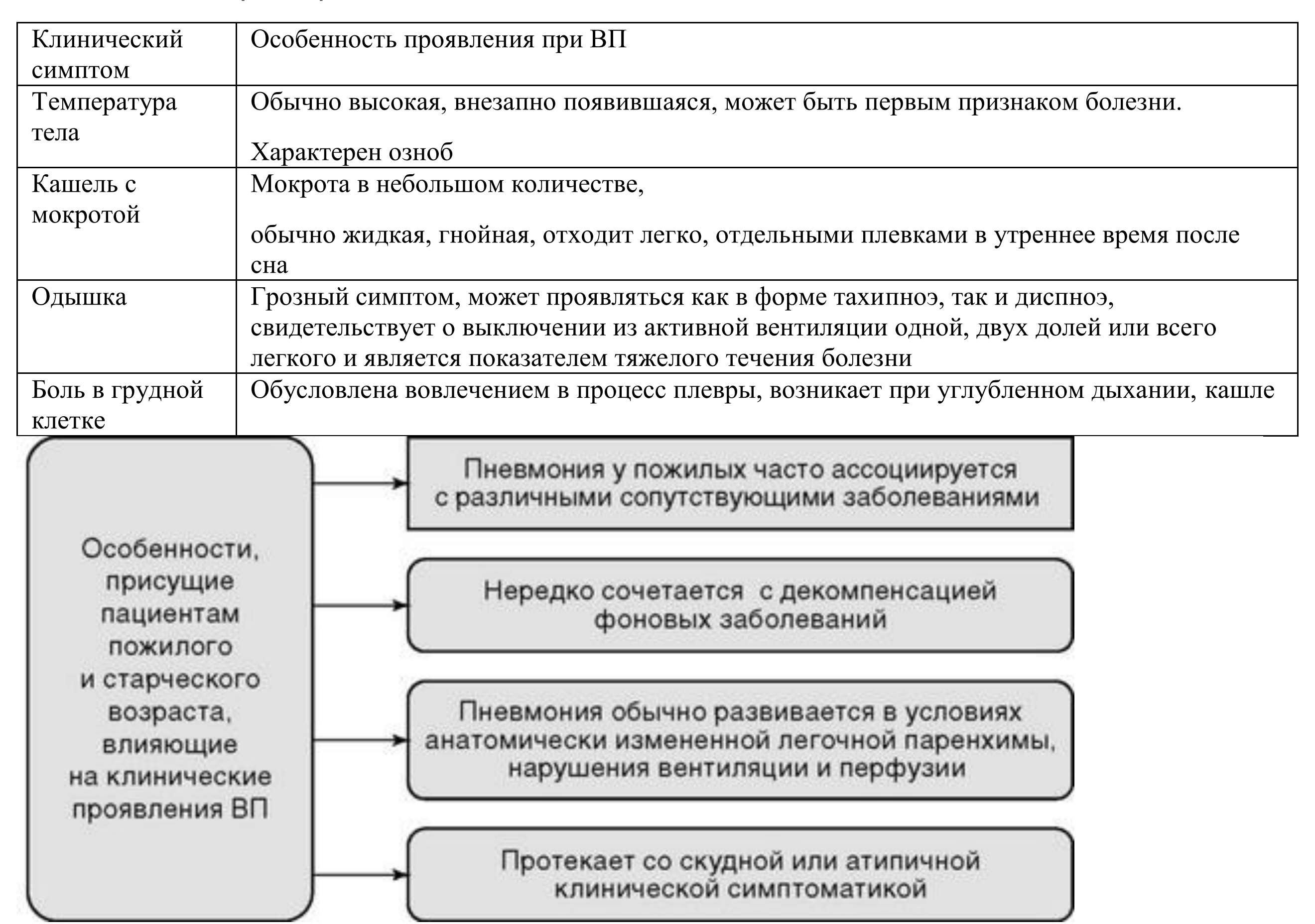


Рис. 1.12. Особенности внебольничной пневмонии пациентов пожилого и старческого возраста

Таблица 1.42. Синдромы, клинические проявления внебольничной пневмонии у пациентов пожилого и старческого возраста

Синдромы	Клинические проявления
Внелегочные проявления. Интоксикационный	• Может протекать с нормальной или даже пониженной температурой, что является прогностически неблагоприятным. • Апатия, потеря интереса к окружающему миру. • Падения. • Сонливость. • Заторможенность. • Спутанность сознания, вплоть до развития сопорозного состояния. • Потеря аппетита и другие диспептические проявления. • Недержание мочи
Респираторных проявлений. Бронхо-легочно-плевральный	• Кашель малопродуктивный или с отделением мокроты, у ослабленных больных старческого возраста при угнетении кашлевого рефлекса (инсульт, болезнь Альцгеймера) может отсутствовать. • Характерным признаком пневмонии является одышка, которая усиливается или появляется впервые и может быть единственным проявлением болезни

Таблица 1.43. Некоторые особенности клинических проявлений внебольничной пневмонии в зависимости от этиологического фактора

Этиологический фактор	Клинические проявления
Крупозная пневмония. Инфекционно-аллергическое воспаление на фоне сенсибилизации (фибринозная пневмония) *Streptococcus pneumoniae* I и II тип	• Острое начало с ознобом и резким повышением температуры тела до 39-40 °C. • Боль в грудной клетке на стороне поражения, усиливается при дыхании и кашле (при базальном плеврите справа боль симулирует острый холецистит, аппендицит и др.). • Выраженная одышка - частота дыхательных движений (ЧДД) до 40 в минуту, сопровождается раздуванием крыльев носа. • Кашель вначале сухой, болезненный, затем с выделением скудной «ржавой» мокроты. • На лице лихорадочный румянец с цианотичным оттенком, иногда односторонний (на стороне поражения). На губах часто герпетические высыпания
Микоплазменная пневмония. *Mycoplasma pneumoniae* - бесстеночная бактерия, занимающая промежуточное положение между бактериями и вирусами	• Возникает в замкнутых организованных коллективах молодых людей. • Инкубационный период до 3 нед. • Начало болезни постепенное. • Температура тела в начале, 3-5 дней, субфебрильная, затем повышается до 39 °C.

	• Общая слабость, потливость, ознобы, боль и ломота в мышцах, ГБ, насморк, сухость, першение и боль в горле. • Гиперемия задней стенки глотки, мягкого нёба, язычка. • Боль в грудной клетке, усиливающаяся при дыхании. • Кашель сильный (часто приступообразный), мокрота в небольшом количестве, вязкая, слизистая
Хламидийная пневмония. *Chlamydophila pneumoniae* - патогенная грамотрицательная бактерия с облигат-ным внутриклеточным типом паразити-рования, обладает тропизмом к клеткам цилиндрического эпителия слизистых оболочек человека, а также к альвеолярным макрофагам, моноцитам	• Встречается у молодых пациентов с затяжным течением заболевания. • Температура тела до 39 °С. • В начале признаки ОРВИ: ГБ, общая слабость, возможны боль в горле, осиплость голоса, носовые кровотечения. • Кашель - на 3-5-й день непродуктивный кашель, затем, спустя неделю, с мокротой. • Мокрота желтоватого или зеленоватого оттенка с прожилками крови. • Одышка, удушье - грозные проявления пневмонии. • Боль в груди - проявляется почти всегда
Легионеллезная пневмония. *Legionella pneumoniae* - грамотрицательная аэробная палочка, среда обитания: водоемы, почва, кондиционеры, душевые установки. Пути передачи легионеллеза - воздушно-капельный и воздушно-пылевой	• Инкубационный период обычно 2-10 дней, при иммунологических нарушениях - до 3 нед. • Продромальный период короткий - повышенная утомляемость, анорексия, умеренная ГБ, возможна преходящая диарея, рвота. • В дальнейшем резкое ухудшение состояния - температура тела в течение нескольких часов достигает 40 °С, сопровождается ознобом. • Сильная ГБ, адинамия, миалгия, полиартралгия. • Кашель непродуктивный с первого дня болезни, затем с отделением скудной слизистой, реже слизисто-гной-ной мокроты, возможно кровохарканье. • Характерна колющая интенсивная боль в груди, усиливающаяся при кашле и глубоком дыхании. • Одышка прогрессирует, ЧД достигает 40-50 в минуту. • Возможно развитие инфекционно-токсического шока
Этиологический фактор	Клинические проявления
Стафилококковая пневмония.	• Возникает подостро в течение 2-3 дней.

Staphylococcus aureus. Как правило, регистрируется в период эпидемий гриппа, или на фоне инфекции, или сразу после нее. Может протекать в «буллезной форме», в форме стафилококковой деструкции легких и стафилококкового инфильтрата	• Интоксикация тяжелая: фебрильная лихорадка, выраженная адинамия, расстройства психоэмоциональной сферы, проливные поты. • Кашель с небольшим количеством гнойной мокроты, часто с примесью крови вида «малинового желе». • Одышка - выраженная ЧДД до 30 в минуту. • Боль в грудной клетке

Диагностический алгоритм при подозрении на ВП включает сбор анамнеза, оценку жалоб, физикальное обследование, комплекс лабораторных и инструментальных исследований, объем которых определяется тяжестью ВП, местом лечения, а также характером осложнений и спектром сопутствующих заболеваний.

Для своевременной и правильной диагностики ВП необходимо провести анализ жалоб пациента с выявлением признаков синдромов интоксикации и бронхо-легоч-но-плеврального и тщательный сбор анамнеза. У заболевшего следует выяснить, что предшествовало возникновению болезни, определиться в эпидемиологической ситуации, тактично оценить социальный статус и выяснить вредные привычки (злоупотребление алкоголем, курение, наркомания) пациента, определить время появления первых признаков болезни и проследить их динамику, собрать полный медицинский и профессиональный анамнез.

У всех больных ВП рекомендуется провести общий осмотр, измерить показатели жизнедеятельности [ЧДД, ЧСС, артериальное давление (АД), температуру тела] и выполнить детальное обследование грудной клетки. В диагностике пневмоний ведущее место занимают такие методы физикального осмотра, как перкуссия, оценка голосового дрожания, аускультация. Методы, используемые для физи-кального обследования пациента с ВП, представлены в табл. 1.44.

Таблица 1.44. Объективные методы обследования пациента с внебольничной пневмонией

Метод	Проявления
Голосовое дрожание	Асимметрично усилено над зоной инфильтрации
Перкуссия	Чаще асимметричное укорочение (притупление) перкуторного звука - определяется уже в самом начале заболевания
Аускультация	Асимметрична над зоной воспаления, дыхание: ослабленное, жесткое или бронхиальное, возможно выявление удлиненной фазы выдоха. Незвучная крепитация, влажные мелкопузырчатые хрипы в первой половине вдоха, шум трения плевры (хруст снега)

Следует помнить, что у пациентов старческого возраста уплотнение легочной ткани при пневмонии может не соответствовать той степени, которая необходима для формирования притупления перкуторного звука, влажных хрипов и крепитации.

Клинический диагноз пневмонии требует обязательной рентгенологической верификации. Рентгенологическое исследование направлено на выявление признаков воспалительного процесса в легких, его распространенности, локализации, наличия осложнений. Большое значение имеет дифференциальная диагностика выявленных в легких изменений с другими патологическими процессами, имеющими сходные с пневмонией клинические проявления. В амбулаторных условиях для этих целей используют стандартную рентгенографию или ширококадровую флюорографию. Общепринятым стандартом диагностики пневмонии является рентгенография грудной клетки в передней прямой и боковой проекциях.

При крупозной пневмонии на рентгенограммах определяются инфильтраты в виде интенсивного уплотнения легочной ткани, ограниченного одной долей, одним или несколькими сегментами.

Рентгенологические изменения при очаговой пневмонии характеризуются пятнистым затемнением различной интенсивности, нередко сопровождающимся уплотнением тени корня легкого на стороне воспалительного процесса.

Интерстициальный тип инфильтрации (матовое стекло) наблюдается при заполнении воспалительным экссудатом межальвеолярных пространств. При рентгенологическом исследовании характеризуется низкой (малой) интенсивностью тени уплотненного участка. Воспалительные изменения интерстиция не имеют симптоматики при физическом обследовании и могут быть не видны при рентгенографии. Более достоверно эффект матового стекла выявляется при высокоразрешающей КТ легких. Чаще интерстициальные изменения возникают при небактериальных пневмониях.

Наряду с традиционными методами лучевой диагностики используется КТ органов грудной клетки высокого разрешения. Показанием для более углубленного лучевого обследования является необходимость проведения дифференциальной диагностики при затяжном или рецидивирующем течении ВП, нетипичной рентгенологической семиотике или несоответствии клинической и рентгенологической картины.

Требования к диагнозу ВП подразумевают этиологическую идентификацию природы воспалительного процесса в легких. Однако микробиологическая диагностика при лечении ВП в амбулаторных условиях, в силу объективных обстоятельств, рутинно не проводится. При наличии клинических проявлений заболевания для верификации предполагаемого возбудителя ВП в амбулаторной практике возможно использование экспресс-диагностики. Для экспресс-диагностики пневмококковой ВП используется иммунохроматографический тест, выявляющий пневмококковый клеточный полисахарид в моче. Тест демонстрирует приемлемую чувствительность (50-80%) и достаточно высокую специфичность (>90%) при ВП у взрослых по сравнению с культуральными методами.

Из лабораторных методов диагностики амбулаторным больным с подозрением на ВП достаточно выполнения общего анализа крови и пульсоксиметрии.

Данные общего анализа крови при наличии лейкоцитоза $>10 - 12\times10^9$/л с повышением уровня нейтрофилов и/или палочкоядерный сдвиг >10%, нейтрофиль-но-лимфоцитарное соотношение >20 указывают на высокую вероятность бактериальной инфекции; лейкопения $<4\times10^9$/л, тромбоцитопения $<100\times10^{12}$/л и гематокрит <30% являются неблагоприятными прогностическими признаками при ВП.

Биохимический анализ крови (мочевина, креатинин, электролиты, печеночные ферменты, билирубин, глюкоза, альбумин) рекомендуется только при лечении пациентов в стационаре. При неопределенном диагнозе ВП (отсутствие воспалительной инфильтрации на рентгенограмме у пациентов с характерным анамнезом, жалобами и локальными симптомами, свидетельствующими в пользу легочного воспаления) возможно определение уровня СРБ в сыворотке крови. Высокая степень достоверности диагноза достигается при концентрации ≥100 мг/л (специфичность превышает 90%). Концентрация ≤20 мг/л делает диагноз ВП маловероятным.

Всем пациентам с подозрением на ВП рекомендуется пульсоксиметрия с измерением SpO_2 для выявления ДН и оценки выраженности гипоксемии. Пульсокси-метрия в первую очередь показана пациентам с явлениями ДН, обусловленной большим объемом пневмонической инфильтрации, массивным плевральным выпотом, развитием ВП на фоне ХОБЛ. При сатурации крови кислородом <90% необходима

госпитализация больного с помещением в отделение реанимации и интенсивной терапии для проведения кислородотерапии.

Оценка тяжести внебольничной пневмонии, прогноза и выбора места лечения

Течение заболевания у каждого больного индивидуально. Выделяют 3 степени тяжести внебольничных пневмоний (табл. 1.45).

Таблица 1.45. Основные критерии тяжести течения внебольничной пневмонии

Основные признаки	Степень тяжести		
	легкая	средняя	тяжелая
Температура тела	До 38 °С	38-39 °С	Выше 39 °С
ЧДД в минуту	До 25	25-30	Свыше 30
ЧСС в минуту	До 90	90-100	Более 100
АД (мм рт.ст.)	В пределах нормы	Тенденция к гипотонии	Гипотония (90/60 мм рт.ст. и ниже)
Интоксикация	Слабо выражена	Умеренно выражена	Резко выражена
Цианоз	Отсутствует	Умеренный	Выраженный
Осложнения	Отсутствуют	Могут быть	Частые
Периферическая кровь	Умеренный лейкоцитоз	Лейкоцитоз со сдвигом влево	Лейкоцитоз, токсическая зернистость лейкоцитов, возможна лейкопения

Выбор места лечения (амбулаторно, госпитализация в отделение общего профиля или отделение реанимации и интенсивной терапии), объем диагностических и лечебных процедур зависят от тяжести и прогноза ВП. Всем амбулаторным пациентам с ВП для оценки прогноза целесообразно использовать шкалу CRB-65 (табл. 1.46); у госпитализированных пациентов наряду с CURB/CRB-65 может использоваться индекс тяжести пневмонии/ шкала PORT.

Таблица 1.46. Шкала CRB-65

Признак	Показатели	Оценка - балл
Возраст	≥65 лет	1
C confusion (спутанность сознания)	Нарушение сознания	1
R respiratory rate (ЧД)	ЧДД >30	1
B blood pressure (АД)	Систолическое артериальное давление (САД) <90 мм рт.ст.	1
	Диастолическое артериальное давление (ДАД) <60 мм рт.ст.	1
Количество баллов	Летальность, %	Тактика ведения больного
I группа 0 баллов	1,2	Амбулаторное лечение
II группа 1-2 балла	8,15	Возможна кратковременная госпитализация
III группа 3-4 балла	31	Незамедлительная госпитализация

В шкалу CURB/CRB-65 наряду с параметрами, которые оцениваются в шкале CRB-65, дополнительно введен пятый биохимический показатель U - urea (уровень азота мочевины крови, повышение мочевины >7 ммоль/л). Шкала PORT является более трудоемким и сложным инструментом оценки прогноза при ВП. Она содержит 20 клинических, лабораторных и рентгенологических признаков; класс риска определяется путем стратификации больного в одну из пяти групп. Основное значение прогностических шкал заключается в возможности выделить больных ВП с низким риском неблагоприятного прогноза, которые могут лечиться в амбулаторных условиях.

Госпитализация при подтвержденном диагнозе ВП показана при наличии как минимум одного из следующих признаков.

1. Данные физикального обследования: ЧД ≥30 в минуту; ДАД ≤60 мм рт.ст.; САД <90 мм рт.ст.; ЧСС ≥125 в минуту; температура <35,5 °C или ≥39,9 °C; нарушение сознания.

2. Лабораторные и рентгенологические данные: количество лейкоцитов периферической крови $<4,0 \times 10^9$/л или $>20,0 \times 10^9$/л; SaO_2 <92% (по данным пульсоксиметрии); PaO_2 <60 мм рт.ст. и/или $PaCO_2$ >50 мм рт.ст. при дыхании комнатным воздухом; креатинин сыворотки крови >176,7 мкмоль/л или азот мочевины >7,0 ммоль/л (азот мочевины = мочевина, ммоль/л/2,14); пневмоническая инфильтрация, локализующаяся более чем в одной доле; наличие полости (полостей) распада; плевральный выпот; быстрое прогрес-сирование очагово-инфильтративных изменений в легких (увеличение размеров инфильтрации >50% в течение ближайших 2 сут); гематокрит <30% или гемоглобин <90 г/л; внелегочные очаги инфекции (менингит, септический артрит и др.); сепсис или полиорганная недостаточность, проявляющаяся метаболическим ацидозом (pH <7,35), коагулопатией.

3. Невозможность адекватного ухода и выполнения всех врачебных предписаний в домашних условиях.

Вопрос о предпочтительности стационарного лечения ВП может быть рассмотрен в следующих случаях.

1. Возраст старше 60 лет.

2. Наличие сопутствующих заболеваний [хронический бронхит/ХОБЛ, бронхоэктазы, злокачественные новообразования, СД, хроническая почечная недостаточность (ХПН), застойная СН, хронический алкоголизм, наркомания, выраженный дефицит массы тела, цереброваскулярные заболевания].

3. Неэффективность стартовой антибактериальной терапии.

4. Беременность.

5. Желание пациента и/или членов его семьи.

Критерии диагноза внебольничной пневмонии

Диагноз ВП является определенным при наличии у больного рентгенологически подтвержденной очаговой инфильтрации легочной ткани и по крайней мере двух клинических признаков из числа следующих:
а) остролихорадочное начало заболевания (t >38,0 °C);

б) кашель с мокротой;

в) физические признаки (фокус крепитации и/или мелкопузырчатые хрипы, бронхиальное дыхание, укорочение перкуторного звука);

г) лейкоцитоз $>10 \times 10^9$/л и/или палочко-ядерный сдвиг (>10%).

В связи с этим следует по возможности стремиться к клинико-рентгенологическо-му подтверждению диагноза ВП. При этом необходимо учитывать и вероятность известных синдромосходных заболеваний/ патологических состояний.

Дифференциальная диагностика

В процессе наблюдения за больными может возникнуть необходимость проведения дифференциальной диагностики внебольничных пневмоний с другими заболеваниями бронхолегочной системы. Так, при затяжном течении заболевания, локализации очагово-инфильтративных

изменений в верхних отделах легких следует дифференцировать пневмонию с туберкулезом легких. Наличие рецидивирующих пневмоний в одной и той же зоне

легкого может свидетельствовать о локальном нарушении бронхиальной проходимости, возникшем вследствие инородного тела бронха, бронхоаденомы или центрального рака легкого.

Кроме того, следует дифференцировать ВП с неинфекционными заболеваниями, протекающими с очагово-инфильтра-тивными изменениями в легких: первичный рак легкого, пневмоническая форма бронхоальвеолярного рака, эндобронхиальные метастазы, эозинофиль-ная пневмония, саркоидоз, округлый ателектаз, застойная СН и некоторые другие. С целью уточнения патологического процесса в легких в этих случаях наряду с рутинными методами диагностики необходимо проведение КТ высокого разрешения, фибробронхоскопии с биопсией.

Лечение

Лечение пациентов с ВП предполагает комплекс мероприятий, включающих назначение АМП, адекватную респираторную поддержку при необходимости, применение по показаниям неантибактериальных ЛС, профилактику осложнений, своевременное выявление и лечение обострения сопутствующих заболеваний.

Антибактериальная терапия внебольничной пневмонии в амбулаторных условиях

После установления диагноза ВП и принятия решения о проведении амбулаторной терапии больному незамедлительно назначается лечение, основой которого является антибактериальный препарат, выбор которого производится эмпирически. Основой выбора стартового антибиотика является предположительный этиологический вариант пневмонии на основании эпидемиологической ситуации, особенностей клинической картины, характера лабораторных изменений, сопутствующих заболеваний. Особое значение при этом приобретают сведения о локальной распространенности антибиотикорезистент-ных штаммов возбудителей пневмоний, прежде всего пенициллинрезистентных пневмококков. К факторам риска появления антибиотикорезистентных пневмококков относятся:

1) возраст >65 лет;

2) терапия β-лактамами в течение 3 мес ≥2 дней;

3) терапия СГК;

4) алкоголизм;

5) иммунодефицитные состояния;

6) сопутствующие заболевания внутренних органов.

При выборе оптимального антибактериального средства для эмпирической терапии пневмонии в первую очередь следует учитывать ряд факторов:

1. микробиологическую активность антибактериального средства с учетом локализации процесса и характера возбудителя. Преимущество следует отдавать препаратам бактерицидного действия;

2. стабильность препарата к β-лакта-мазам, продуцируемым грамположительными и грамотрицательными бактериями;

3. характер фармакокинетики препарата [всасывание в желудочно-кишечном тракте (ЖКТ), распределение, выведение]; необходимое условие - хорошее проникновение препарата в ткани легких и мокроту;

4. минимальные побочные эффекты;

5. пероральный прием препарата;

6. удобство режима приема препарата;

7. доступная стоимость ЛС.

В соответствии с современными рекомендациями в качестве средств выбора рекомендуются β-лактамы, макролиды, респираторная группа фторхинолонов.

β-Лактамные антибиотики

β-Лактамные антибиотики до настоящего времени занимают первое место в лечении пациентов с ВП. Это обусловлено их эффективным бактерицидным действием в отношении основных возбудителей ВП, в первую очередь *S. pneumoniae,* низкой токсичностью и безопасностью. Феномен приобретения резистентности *S. pneumoniae* к пенициллину не мешает β-лактамам сохранять клиническую эффективность при ВП (у пациентов без нарушения иммунитета), вызванной пенициллинрези-стентными *S. pneumoniae* (ПРП), что подтверждается многочисленными исследованиями. Наибольшее значение при терапии ВП у амбулаторных пациентов имеют аминопенициллины, в частности амоксициллин и его комбинации с ингибиторами β-лактамаз - амоксициллин + клавулановая кислота, амоксициллин + сульбактам.

Амоксициллин, обладая высокой активностью в отношении *S. pneumoniae* и штаммов *H. influenzae,* не продуцирующих β-лактамазы, обладает высокой биодоступностью при приеме внутрь, не зависящей от приема пищи, и нечастыми нежелательными явлениями.

Ингибиторозащищенные аминопени-циллины обладают активностью в отношении β-лактамазопродуцирующих штаммов *H. influenzae* и *M. catarrhalis,* ряда грамотрицательных энтеробак-терий *(K. pneumoniae* и др.), метицил-линчувствительных штаммов *S. aureus* и неспорообразующих анаэробов, продуцирующих чувствительные к ингибиторам β-лактамазы.

Пациентам с ВП, госпитализированным в стационар, показано лечение цефалоспоринами III поколения - цефотакси-мом, цефтриаксоном, цефдиtореном или цефалоспорином V поколения - цефта-ролином, которые обладают высокой активностью в отношении *S. pneumoniae,* в том числе пенициллинрезистентных пневмококков, *H. influenzae, M. catarrhalis,* а также ряда грамотрицательных энтеро-бактерий.
Следует помнить, что все β-лактамные антибактериальные препараты обладают между собой перекрестной аллергией. Недостатком всех β-лактамных антибиотиков является отсутствие активности в отношении внутриклеточных микроорганизмов возбудителей ВП *(M. pneumoniae, C. pneumoniae, L. pneumophila).*

Макролиды

Последние два десятилетия в клинической практике РФ широко используются «новые макролиды» - кларитромицин, рокситромицин, азитромицин, джозами-цин. Активное использование макролидов при различных бактериальных заболеваниях привело к формированию резистентности к большинству этих препаратов у значительного количества штаммов *S. pneumoniae.* Об этом свидетельствуют исследования чувствительности к АБП клинических изолятов *S. pneumoniae.* Так, исследование ПеГАС IV (2010-2013 гг., n=430) выявило наличие устойчивости *S. pneumoniae* к азитромицину у 20-30% штаммов. В связи с этим макролиды не могут быть препаратами стартовой терапии у пациентов с ВП. Способность современных макролидов хорошо проникать в бронхиальный секрет и легочную ткань, создавая в них высокие концентрации, значительно превышающие таковые в сыворотке крови, делает их активными в отношении внутриклеточных микроорганизмов *(M. pneumoniae, C. pneumoniae)* - возбудителей ВП. В случае невозможности назначения аминопенициллинов могут применяться макролиды при условии, что у пациентов нет

сопутствующих заболеваний и других факторов риска инфицирования редкими и/или полирезистентными возбудителями.

Рутинное назначение комбинации β-лактамного антибиотика и макролида у амбулаторных пациентов не рекомендуется, так как на сегодняшний день не доказано, что такая стратегия улучшает исход лечения, но достоверно увеличивает риск нежелательных лекарственных явлений и способствует селекции антибиотикорезистентности.

Фторхинолоны

Среди препаратов данной группы наибольшее значение при ВП имеют так называемые респираторные хинолоны - левофлоксацин, моксиф-локсацин и гемифлоксацин, которые действуют практически на все ключевые возбудители ВП, включая пе-нициллинрезистентные пневмококки, β-лактамазопродуцирующие штаммы *H. influenzae,* внутриклеточные возбудители микоплазмы, хламидофилы, а также *S. aureus.* Хорошие микробиологические характеристики препаратов сочетаются с благоприятными фармакокинетическими параметрами (длительный период полувыведения, обеспечивающий возможность применения однократно в сутки, высокие концентрации в бронхиальном секрете и легочной ткани). Хинолоны являются препаратами выбора при болезни легионеров, наряду с макролидами могут использоваться при лечении ВП, вызванной *M. pneumoniae, C. pneumoniae, C. psittaci.* Ципрофлокса-цин и левофлоксацин применяются у пациентов с факторами риска/подтвержденным инфицированием *P. aeruginosa.* Важными особенностями «респираторных» фторхинолонов является возможность их приема однократно в сутки и допустимость их применения короткими курсами (≤5 дней) при нетяжелой ВП, что обеспечивает высокую приверженность к лечению пациентов.

Тетрациклины

Доксициклин - единственный препарат группы тетрациклинов, отвечающий своими фармакокинетическими особенностями, переносимостью и удобством применения препаратам для терапии ВП. Он обладает хорошей активностью в отношении внутриклеточных микроорганизмов *(M. pneumoniae, C. pneumoniae, C. psittaci, L. pneumophila)* и невысоким уровнем вторичной резистентности *H. influenzae* в РФ. У препарата низкая стоимость, а следовательно, и хорошая доступность. Однако высокая частота выделения тетрациклин-резистентных штаммов *S. pneumoniae* в России не позволяет рассматривать его в качестве препарата выбора для эмпирической терапии ВП.

Противовирусные препараты

Среди противовирусных препаратов наибольшее клиническое значение при

ВП принадлежит ингибиторам нейраминидазы - осельтамивиру и занамивиру, обладающим высокой активностью в отношении вирусов гриппа А и В. Среди циркулирующих в настоящее время вирусов гриппа А (H3N2, H1N1) устойчивые к осельтамивиру изоляты встречаются редко, они, как правило, сохраняют чувствительность к занамивиру. Осельтами-вир и занамивир обладают сопоставимой эффективностью при гриппе, однако у тяжелых больных пациентов, нуждающихся в искусственной вентиляции легких, препаратом выбора является осельтамивир. Занамивир должен с осторожностью применяться у пациентов с ХОБЛ и БА ввиду потенциального риска усиления бронхиальной обструкции.

Другие препараты

Для достижения антипиретического и анальгетического эффектов используются НПВП. Назначение их длительным курсом нецелесообразно. К препаратам симптоматической терапии относятся также мукоактивные средства (ацетил-

цистеин, амброксол). Основными целями мукоактивной терапии при ВП являются разжижение и стимуляция выведения мокроты; каких-либо данных, свидетельствующих о преимуществах применения того или иного мукоактивного препарата при ВП, нет.

Выбор стартовой антибактериальной терапии

Рекомендации по эмпирической терапии ВП у амбулаторных больных представлены в табл. 1.47.

Пациенты с ВП, оставленные для лечения в амбулаторных условиях, подразделяются на две группы, различающиеся между собой по этиологической структуре и тактике антибактериальной терапии. В первую группу включены пациенты без сопутствующих заболеваний и не принимавшие за последние 3 мес системные АБП ≥2 дней. Пациентам этой группы в качестве стартового лечения рекомендуются амоксициллин, альтернативой которому являются макролидные антибиотики.

Таблица 1.47. Эмпирическая антибактериальная терапия внебольничной пневмонии у взрослых амбулаторных пациентов

Группа пациентов	Основные возбудители	Препарат стартовой терапии	Альтернатива
Нетяжелая ВП у пациентов без сопутствующих заболеваний*, не принимавших за последние 3 мес АМП ≥2 дней и не имеющих других факторов риска**	S. *pneumoniae. M. pneumoniae. C. pneumoniae. H. influenzae.* Респираторные вирусы	Амоксициллин внутрь ***	Макролид внутрь
Нетяжелая ВП у пациентов с сопутствующими заболеваниями*, и/или принимавших за последние 3 мес АМП ≥2 дней, и/или имеющих другие факторы риска**	*S. pneumoniae.* *H. influenzae.* *C. pneumoniae.* *S. aureus.* *Enterobacterales.* Респираторные вирусы	Амоксициллин + клавулановая кислота или другой ингибиторзащи-щенный пенициллин внутрь	Респираторный хино-лон (левофлоксацин, моксифлоксацин, гемифлоксацин) внутрь или цефало-спорин III поколения цефдиторен внутрь

* ХОБЛ, СД, ХСН, ХБП, цирроз печени (ЦП), алкоголизм, наркомания, истощение.

** К факторам риска инфицирования редкими возбудителями и/или полирезистентными возбудителями относятся пребывание в доме престарелых или других учреждениях длительного ухода, госпитализации по любому поводу на срок ≥2 сут в предшествующие 90 дней, внутривенная терапия, проведение сеансов диализа или лечение ран в домашних условиях в предшествующие 30 дней.

*** В районах с высоким (>25%) уровнем устойчивости S. *pneumoniae* к макролидам (определяется по эритромицину) следует рассмотреть возможность применения респираторных хинолонов. Предпочтение отдается наиболее изученным при ВП макролидам с улучшенными фармакокинетическими свойствами (азитромицин, кларитромицин); при известной или предполагаемой микоплазменной этиологии в районах с высоким (>25%) уровнем устойчивости *M. pneumoniae* к макролидам следует рассмотреть возможность применения респираторных хинолонов или доксициклина.

Вторая группа включает пациентов с нетяжелой ВП с сопутствующими заболеваниями, и/или принимавших за последние 3 мес АМП ≥2 дней, и/или имеющих другие факторы риска. Стартовое лечение этим пациентам начинают с назначения

амоксициллина + клавулановая кислота или другого ингибиторзащищенного пенициллина внутрь.

Рекомендованный режим дозирования АМП для эмпирической терапии ВП у взрослых в амбулаторных условиях представлен в табл. 1.48.

Оптимальная продолжительность антибиотикотерапии (АБТ) при ВП до настоящего времени не определена и зависит от различных факторов - возраста, сопутствующих заболеваний, наличия осложнений, времени ответа на стартовую АБТ и др. Решение вопроса о длительности АБТ должно быть индивидуальным и основываться на оценке следующих критериев «достаточности» АБТ:

■ стойкое снижение температуры тела ≤37,2 °C в течение не менее 48 ч;

■ отсутствие интоксикационного синдрома;

■ ЧД <20 в минуту (у пациентов без хронической ДН);

■ отсутствие гнойной мокроты (за исключением пациентов с ее постоянной продукцией);

■ количество лейкоцитов в крови $<10 \times 10^9$/л, нейтрофилов <80%, юных форм <6%.

При таком подходе длительность применения АБТ у большинства пациентов не превышает 7-10 дней.

Ориентировочные сроки исчезновения основных симптомов пневмонии при эффективной АБТ представлены в табл. 1.49.

Клинико-лабораторные и рентгенологические признаки и состояния, не являющиеся показаниями для продолжения АБТ или ее модификации, представлены в табл. 1.50.

Таблица 1.48. Режим дозирования антимикробных препаратов для пероральной эмпирической терапии внебольничной пневмонии (при неизмененной функции печени и почек)

Препарат	Режим дозирования	Примечания
β-Лактамные АБП		
Амоксициллин	0,5-1 г 3 р/сут	Независимо от приема пищи
Амоксициллин + клавулановая кислота	0,625 г 3 р/сут или 1-2 г 2 р/сут	Во время еды
Амоксициллин + сульбактам	1 г 3 р/сут или 2 г 2 р/сут	Независимо от приема пищи
Цефдиторен	0,2 г 2 р/день	После приема пищи
Макролиды		
Азитромицин	0,25-0,5 г 1 р/сут (первая доза двойная) или 2 г однократно	За 1 ч до еды
Кларитромицин	0,5 г 2 р/сут	Независимо от приема пищи
Кларитромицин	1 г 1 р/сут	Во время еды
Джозамицин	1 г 2 р/сут или 0,5 г 3 р/сут	Независимо от приема пищи
Респираторные фторхинолоны		
Левофлоксацин	0,5 г 1 р/сут	Независимо от приема пищи. Одновременный прием анта-цидов, препаратов Mg, Ca, Al ухудшает всасывание
Моксифлоксацин	0,4 г 1 р/сут	
Гемифлоксацин	320 мг 1 р/сут	
Тетрациклины		
Доксициклин	0,2 г в 1 день (однократно или по 100 мг каждые 12 ч), затем 0,1 г/сут	После приема пищи

Таблица 1.49. Сроки исчезновения основных симптомов пневмонии при эффективной антибактериальной терапии

Симптомы и признаки пневмонии	Сроки исчезновения
Интоксикация	24-48 ч
Лихорадка	2-5 дней
Кашель	2-8 нед
Хрипы в легких	1-3 нед
Лейкоцитоз в крови	5-10 дней
Инфильтрация на рентгенограмме	2-8 нед

Таблица 1.50. Признаки и состояния, не являющиеся показанием для продолжения или изменения антибактериальной терапии при внебольничной пневмонии

Клинические признаки	Пояснения
Стойкий субфебрилитет (температура тела в пределах 37,0-37,5 °С)	При отсутствии других признаков бактериальной инфекции может быть проявлением неинфекционного воспаления, постинфекционной астении (вегетативной дисфункции), медикаментозной лихорадки
Сохранение остаточных изменений на рентгенограмме (инфильтрация, усиление рисунка)	Могут сохраняться в течение 1-2 мес после перенесенной ВП
Кашель	Может сохраняться в течение 1-2 мес после перенесенной ВП, особенно у курильщиков, пациентов с ХОБЛ
Клинические признаки	Пояснения
Сохранение хрипов при аускультации	Сухие хрипы могут сохраняться в течение 3-4 нед и более после перенесенной ВП и отражают естественное течение заболевания (локальный пневмосклероз на месте фокуса воспаления)
Увеличение скорости оседания эритроцитов (СОЭ)	Неспецифический показатель, не является признаком бактериальной инфекции
Сохраняющиеся слабость и потливость	Проявление постинфекционной астении

Осложнения

Осложнения ВП могут быть как со стороны респираторной системы, так и внелегочными. К легочным осложнениям относятся:

■ бронхообструктивный синдром;

■ парапневмонический плеврит;

■ эмпиема плевры;

■ абсцесс и гангрена легкого, множественная деструкция легких;

■ острая ДН.

К внелегочным осложнениям ВП относятся:

■ острое легочное сердце (при массивных поражениях);

■ инфекционно-токсический шок;

■ неспецифический миокардит;

■ эндокардит;

■ перикардит;

■ сепсис (часто при пневмококковых пневмониях);

■ менингит;

■ менингоэнцефалит;

■ синдром диссеминированного внутрисосудистого свертывания (ДВС-синдром);

■ психозы (при тяжелом течении);

■ анемии (гемолитические при микоплаз-менных и вирусных пневмониях, железо-перераспределительные при гнойных осложнениях).

Профилактика внебольничной пневмонии

Наиболее эффективным средством профилактики ВП являются пневмококковые и гриппозные вакцины. С целью специфической профилактики пневмококковой ВП у взрослых рекомендуются вакцины двух типов: 23-валентная пневмококковая полисахаридная вакцина (ППСВ-23) и 13-валентная пневмококковая конъюги-рованная вакцина (ПКВ-13). Иммунизация пневмококковыми вакцинами после перенесенной ВП рекомендуется пациентам с высоким риском развития пневмококковых инфекций. При этом пациенты ≥65 лет и иммунокомпрометированные сначала должны быть однократно вакцинированы ПКВ-13, затем (через 12 мес) ППСВ-23 с последующей ревакцинацией ППСВ-23 каждые 5 лет. У пациентов 18-64 лет, не относящихся к группе иммунокомпроме-тированных, достаточно однократной вакцинации ППСВ-23. Введение гриппозной вакцины рекомендуется всем пациентам. Предпочтение у взрослых следует отдавать инактивированным гриппозным вакцинам.

Литература

1. Инфекционная заболеваемость в Российской Федерации. Доступно по: http:// www.rospotrebnadzor.ru Ссылка активна на 12.12.2018.

2. Сивая О.В., Козлов Р.С., Кречикова О.И. и соавт. Антибиотикорезистентность Haemophilus influenzae в России: результаты многоцентрового проспективного исследования ПеГАС // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2014. № 16. С. 57-69.

3. Синопальников А.И., Фесенко О.В. Вне-больничная пневмония у взрослъх. Респираторная медицина: руководство в 3 т. / Под ред. А.Г. Чучалина. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Литтерра, 2017. Т. 2. С. 29-67.

4. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Авдеев С.Н., Тюрин И.Е., Руд-нов В.А., Рачина С.А., Фесенко О.В. Российское респираторное общество (РРО), Межрегиональная ассоциация по клинической микробиологии и антимикробной химиотерапии (МАКМАХ). Клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике тяжелой внебольничной пневмонии у взрослых // Пульмонология. 2014. Т. 14, № 4. С. 13-48.

5. Чучалин А.Г., Синопальников А.И., Козлов Р.С., Тюрин И.Е., Рачина С.А. Внебольничная пневмония у взрослых. Практические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике (пособие для врачей) // Клиническая микробиология и антимикробная химиотерапия. 2010. № 12. С. 186-225.

6. Статистические материалы Федеральной службы государственной статистики. М., 2018.

Глава 2. Болезни сердечно-сосудистой системы

Указатель описаний ЛС

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Каптоприл

Эналаприл

Лизиноприл

Рамиприл

Трандолаприл

Фозиноприл

Антагонисты рецепторов к ангиотензину II

Кандесартан

Валсартан

Лозартан

Телмисартан

Антагонист неприлизина + антагонист рецепторов к ангиотензину II

Сакубитрил + валсартан

β-Адреноблокаторы

Метопролол

Карведилол

Пропранолол

Атенолол

Бисопролол

Небиволол

Ингибитор If-каналов

Ивабрадин

Блокаторы медленных кальциевых каналов

Нифедипин

Амлодипин

Фелодипин

Лерканидипин

Дилтиазем

Верапамил

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов

СпиронолактонЭплеренон

Тиазидные/ тиазидоподобные диуретики

Гидрохлоротиазид

Индапамид

Петлевые диуретики

Фуросемид

Буметанид

Торасемид

Антикоагулянтное средство непрямого действия

Варфарин

Прямые пероральные антикоагулянты

Дабигатрана этексилат

Ривароксабан

Апиксабан

Антиагрегантные препараты

Ацетилсалициловая кислота

Клопидогрел

Тикагрелор

Прасугрел

Холестеринснижающие препараты

Статины

Симвастатин

Флувастатин

Аторвастатин

Розувастатин

Питавастатин

Фибраты

Фенофибрат

Другие гиполипидемические

средства

Другие гиполипидемические средства

Эзетимиб

Моноклональные антитела

АлирокумабЭволокумаб

ω-3-Полиненасыщенные жирные кислоты

Антиангинальные препараты

Изосорбида инитрат *Изосорбидамононитрат*

Триметазидин

Ранолазин

Никорандил

Инотропы

Левосимендан

Добутамин

Норэпинефрин

Вазодилататоры

Гидралазин

Нитраты

Аналоги простациклина

Алпростадил

Эпопростенол[р]

Трепростинил[р]

Илопрост

Берапрост[р]

Агонисты рецепторов простациклина

Селексипаг

Антагонисты рецепторов эндотелина

Бозентан *Ситаксентан*[р]

Амбризентан

Мацитентан

Ингибиторы фосфодиэстеразы-5

Силденафил

Тадалафил

Варденафил

Стимулятор растворимой

гуанилатциклазы

Риоцигуат

Антиаритмические препараты Класс IA
Аймалин[р]

Дизопирамид[р]

Прокаинамид

Хинидин[р] Класс IB

Лидокаин

*Мексилетин*р

Фенитоин

Класс IC

Лаппаконитина гидробромид

Пропафенон

*Флекаинид*р

Диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин

Морацизин

Класс II (β-адреноблокаторы)

Атенолол

Бисопролол

Карведилол

Метопролол

Небиволол

Пропранолол

Соталол

Эсмолол

Класс III

Амиодарон

*Вернакалант*р

*Дофетилид*р

Дронедарон

Нитрофенилдиэтиламинопентилбензамид

*Ниферидил*р

Класс IV (блокаторы кальциевых каналов)

ВерапамилДилтиазем

Сердечные гликозиды

Дигоксин

Антибактериальные лекарственные средства

Амоксициллин

Оксациллин

Цефтриаксон

Ванкомицин

Даптомицин

Гентамицин

Рифампицин

Нестероидные

противовоспалительные

препараты

Ибупрофен

Глюкокортикоиды

Преднизолон

Гипертоническая болезнь

Гипертоническая болезнь - это первичная (эссенциальная) АГ (синоним: артериальная гипертония). АГ - это синдром повышения САД ≥140 мм рт.ст. и/или ДАД ≥90 мм рт.ст. Гипертоническая болезнь составляет 90-95% случаев АГ. В остальных случаях диагностируют вторичную (симптоматическую) АГ, которая может быть почечного - 3-4%, эндокринного - 0,1-0,3%, гемодинамического, центрального генеза. При этом повышение АД является одним из симптомов другого (основного) заболевания.

В соответствии с Американскими рекомендациями 2017 г. АГ должна диагностироваться при повышении САД ≥130 мм рт.ст. и/или ДАД ≥80 мм рт.ст. (табл. 2.1).

Кроме измерения АД на приеме у врача (офисного измерения АД), важное значение для выявления и подтверждения наличия АГ имеют домашнее (ДМАД, синоним - самоконтроль АД) и суточное (СМАД) мониторирование АД. АГ необходимо диагностировать при средних значениях суточного АД при СМАД ≥130/80 мм рт.ст. или средних значениях АД при ДМАД ≥135/85 мм рт.ст. (табл. 2.2). В соответствии с Американскими рекомендациями диагностировать наличие АГ необходимо при средних значениях суточного АД при СМАД ≥125/75 мм рт.ст. или средних значениях АД при ДМАД ≥130/80 мм рт.ст. При классификации степеней АГ в настоящее время целесообразно использовать офисные значения АД.

Эпидемиология

В настоящее время более 1 млрд жителей нашей планеты страдают АГ. Распространенность АГ среди взрослого населения планеты составляет 30-45%, в России - 40-47%. По мере старения населения и распространения малоподвижного образа жизни к 2025 г. ожидается колоссальный рост числа пациентов с АГ - до 1,5 млрд человек.

Диагностика

Основные методы выявления АГ - офисное измерение АД по методу Короткова, ДМАД и СМАД. Для своевременной и точной диагностики АГ необходимо строго соблюдать правила измерения АД.

Правила измерения АД.

- АД измеряют утром в одно и то же время.

Таблица 2.1. Классификация офисных показателей артериального давления и определение степени артериальной гипертензии

Классификация АД*	ESC/ESH 2018 РМОАГ 2019	Классификация АД*	ACC/AHA 2017

	САД, мм рт.ст.		ДАД, мм рт.ст.		САД, мм рт.ст.		ДАД, мм рт.ст.
Оптимальное	<120	и	<80				
Нормальное	120-129	и/или	80-84	Нормальное	<120	и	<80
Высокое нормальное	130-139	и/или	85-89	Повышенное	120-129	и	<80
АГ 1-й степени	140-159	и/или	90-99	АГ 1-й степени	130-139	или	80-89
АГ 2-й степени	160-179	и/или	100-109	АГ 2-й степени	≥140	или	≥90
АГ 3-й степени	≥180	и/или	≥110				
Изолированная систолическая АГ	≥140	и	<90				

* Категория АД определяется по наивысшему значению, неважно - систолическому или диастолическому; изолированной систолической АГ следует присваивать степень 1, 2 или 3 в зависимости от САД. Здесь и далее: АД - артериальное давление; САД - систолическое АД; ДАД - диастолическое АД; АГ - артериальная гипертензия; АСС - Американская коллегия кардиологов; АНА - Американская ассоциация сердца; ESH - Европейское общество по гипертонии; ESC - Европейское общество кардиологов. РМОАГ - Российское медицинское общество по артериальной гипертензии

Таблица 2.2. Определение артериальной гипертензии по офисным значениям артериального давления, суточному мониторированию артериального давления, домашнему мониторированию артериального давления

Категория	ESC/ESH 2018 РМОАГ 2019			ACC/AHA 2017		
	САД, мм рт.ст.		ДАД, мм рт.ст.	САД, мм рт.ст.		ДАД, мм рт.ст.
Офисное АД	≥140	и/или	≥90	≥130	и/или	≥80
ДМАД	≥135	и/или	≥85	≥130	и/или	≥80
СМАД						
Дневное (бодрствование)	≥135	и/или	≥85	≥130	и/или	≥80
Ночное (сон)	≥120	и/или	≥70	≥110	и/или	≥65
Суточное	≥130	и/или	≥80	≥125	и/или	≥75

СМАД - суточное мониторирование АД; ДМАД - измерение АД в домашних условиях.

■ АД следует измерять на одной и той же руке, используя точно откалиброванный тонометр.

■ Необходимо применять манжету соответствующего размера и отмечать использование манжеты иного размера и все другие изменения процедуры измерения АД.

■ Пациент при измерении АД должен сидеть, его рука должна лежать на подлокотнике примерно на уровне сердца.

■ Перед измерением АД пациенту следует отдыхать не менее 5 мин.

■ Пациенты не должны курить или употреблять содержащие кофеин напитки по меньшей мере за 30 мин до измерения АД.

■ Повторное измерение АД производится через 3-5 мин.

■ Если различие АД при этих двух измерениях составит <5 мм рт.ст. - производится третье измерение АД, и средняя величина между тремя измерениями заносится в индивидуальную карту больного.

■ Если различие АД при первых двух измерениях составит >5 мм рт.ст., то измерения необходимо повторить после не менее чем 15-минутного отдыха пациента.

■ При первом посещении пациента АД измеряется на обеих руках в положении стоя и сидя.

■ Манжету для измерения АД накладывают на руку с наибольшим значением АД при наличии значимых различий этого показателя на руках. Преимуществом ДМАД является то, что оно позволяет проанализировать АД в течение длительного времени в привычных для пациента условиях. Очень важно, чтобы пациент или его родственники были обучены правилам измерения АД, прибор для измерения был откалиброван, размер манжетки правильно подобран. В настоящее время не рекомендуется использовать аппараты для измерения АД на запястье за исключением тучных пациентов, у которых сложно подобрать манжетку на плечо.

СМАД позволяет определить суточную вариабельность АД и определить наличие или отсутствие ночного снижения АД. В норме в ночные часы АД снижается на 10-20 мм рт.ст. Пациенты с нормальным ночным снижением АД называются дип-перами. Пациенты, у которых нет адекватного снижения АД в ночные часы, называются нондипперами. Основными причинами отсутствия снижения АД являются синдром обструктивного апноэ сна, ожирение, большое количество соли в диете, диабетическая нефропатия, ХБП, пожилой возраст, ортостатическая гипотензия и нарушение автономной регуляции. Правда, надо учитывать, что эффект снижения АД в ночное время имеет не 100% воспроизводимость. К примеру, нарушение сна может привести к отсутствию снижения АД в ночное время. По данным исследований, цифры АД, полученные по данным СМАД, в большей степени коррелируют с прогнозом пациентов (риск смерти, инсульта и других ССЗ), чем измерения на приеме у врача.

Оценка степени риска при гипертонической болезни

Лечение гипертонической болезни должно проводиться с учетом индивидуального сердечно-сосудистого риска. Факторы сердечно-сосудистого риска представлены в табл. 2.3. В Европейских рекомендациях 2018 к ранее задокументированным факторам риска добавлено повышение уровня мочевой кислоты [которое нередко встречается у больных с метаболическим синдромом (МС)], ранняя менопауза и ЧСС >80 в минуту (табл. 2.3). В новых и Европейских, и Американских рекомендациях в качестве факторов риска указаны малоподвижный образ жизни и низкий социально-экономический уровень. В Американских рекомендациях в числе факторов риска указаны также нездоровая диета и обструктивное апноэ во сне.

Таблица 2.3. Факторы риска у пациентов с гипертонической болезнью

1. Мужской пол.
2. Возраст (≥55 лет у мужчин, ≥65 лет у женщин).
3. Курение - текущее или в анамнезе.
4. Дислипидемия, повышение общего холестерина (ХС) и ХС липопротеинов высокой плотности (ЛПВП).
5. Повышение уровня мочевой кислоты в крови.
6. СД.
7. Ожирение или избыточная масса тела.
8. Отягощенный семейный анамнез по раннему развитию ССЗ (у мужчин <55 лет и женщин <65 лет).
9. Ранняя менопауза.
10. Малоподвижный образ жизни.
11. Психологический стресс.

12. Низкий социально-экономический уровень. 13. ЧСС >80 в минуту. 14. Нездоровая диета. 15. Обструктивное апноэ во сне

ЛПВП - липопротеины высокой плотности; ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания; ЧСС - частота сердечных сокращений.

Для оценки индивидуального сердечно-сосудистого риска необходимо использовать систему SCORE (https:// www.escardio.org/static_file/Escardio/ Subspecialty/EACPR/Documents/score-charts.pdf), которая позволяет рассчитать риск развития смертельного сердечно-сосудистого события в течение 10 лет на основании 5 факторов риска: пол, возраст, САД, общий ХС крови и курение. Независимо от значений SCORE, к пациентам высокого или очень высокого риска относятся больные с наличием диагностированных ССЗ, ХБП, СД, гипертрофии левого желудочка (ГЛЖ) или выраженным повышением какого-либо фактора риска [например, общего ХС ≥8 ммоль/л, ХС липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) ≥6 ммоль/л или АД ≥180/110 мм рт.ст.] (табл. 2.4).

Таблица 2.4. Оценка сердечно-сосудистого риска у больных с гипертонической болезнью

Степень сердечнососудистого риска	Наличие любого 1 критерия
Очень высокий	1. ИБС: ОКС, ИМ (ОИМ, ПИКС), реваскуляризация коронарных и других сосудов. 2. Перенесенный ишемический церебральный инсульт, ТИА. 3. СКФ <30 мл/мин/1,73 м² (ХБП 4-5-й ст.). 4. Наличие значимых (≥50% стенозирования) бляшек в коронарных и/или сонных артериях. 5. Аневризма аорты. 6. СД при наличии ≥1 фактора риска или ПОМ (ГЛЖ, ХБП, др.). 7. Заболевание периферических артерий. 8. 10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE ≥10%
Высокий	1. Значительно выраженный один фактор риска (например, общий ХС ≥8 ммоль/л, ХС ЛПНП ≥6 ммоль/л или уровень АД ≥180/110 мм рт.ст.). 2. СД без ФР и ПОМ. 3. ГЛЖ. 4. СКФ 30-59 мл/мин/1,73 м² (ХБП 3-й стадии). 5. 10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE ≥ 5%, но <10%
Умеренный	1. 10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE ≥1%, но <5%. 2. АГ 2-й степени. 3. Пациенты среднего возраста
Низкий	1. 10-летний риск фатальных сердечно-сосудистых осложнений по шкале SCORE <1%

АГ - артериальная гипертензия; АД - артериальное давление; ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка; ИБС - ишемическая болезнь сердца; ИМ - инфаркт миокарда;

ЛПНП - липопротеины низкой плотности; ОИМ - острый инфаркт миокарда; ОКС - острый коронарный синдром; ПИКС - постинфарктный кардиосклероз; ПОМ - поражение органов-мишеней; СД - сахарный диабет; СКФ - скорость клубочковой фильтрации; ТИА - транзиторная ишемическая атака; ФР - фактор риска; ХБП - хроническая болезнь почек; ХС - холестерин, система SCORE (https://www.escardio.org/static_file/Escardio/Subspecialty/EACPR/ Documents/score-charts.pdf) позволяет рассчитать риск развития смертельного сердечно-сосудистого события в течение 10 лет на основании 5 факторов риска: пол, возраст, САД, общий ХС крови и курение.

Лечение

Лечение гипертонической болезни - непростая задача. Она включает немедикаментозные и медикаментозные подходы.

Немедикаментозная терапия гипертонической болезни

Немедикаментозные методы лечения гипертонической болезни предполагают изменение образа жизни, в том числе правильное питание, отказ от вредных привычек, повышение физической активности, снижение веса и достижение нормальной массы тела (табл. 2.5).

Таблица 2.5. Немедикаментозная терапия гипертонической болезни

Рекомендации	Класс	Уровень
Уменьшение соли <5 г в день	I	A
Уменьшение употребления алкоголя: менее 2 алкогольных единиц (АЕ; 1 АЕ = 10 мл чистого спирта = 125 мл вина или 250 мл пива) в ДЕНЬ для мужчин; менее 1 единицы в ДЕНЬ для женщин	I	A
Избегать запоев	III	C
Увеличить потребление овощей, свежих фруктов, рыбы, орехов, ненасыщенных жирных кислот (оливковое масло), нежирных молочных продуктов и уменьшить потребление красного мяса	I	A
Контроль массы тела [нормальный ИМТ около 20-25 кг/м^2 и окружность талии (ОТ) <94 см у мужчин и <80 см у женщин] для профилактики ожирения (ИМТ >30 кг/м^2 или ОТ >102 см у мужчин и >88 см у женщин), снижения АД и сердечнососудистого риска	I	A
Регулярные аэробные нагрузки (минимум 30 мин динамических упражнений на 5-7 дней в неделю)	I	A
Отказ от курения, поддерживающая терапия и направление для участия в программах по прекращению курения	I	B

Эффект снижения стресса, потребления чеснока, темного шоколада, чая или кофе недостаточно доказан. Поведенческая терапия, включая управляемое дыхание, йогу, трансцендентальную медитацию и биологическую обратную связь, не имеют убедительных доказательств в отношении долгосрочного снижения АД.

Немедикаментозная терапия для лечения и профилактики гипертонической болезни рекомендуется всем пациентам, независимо от цифр АД.

Медикаментозная терапия гипертонической болезни

Главными практическими вопросами гипотензивной терапии являются:

1) когда начинать медикаментозную терапию;

2) до каких целевых цифр снижать АД;

3) какой/ие препарат/ы выбрать для контроля АД?

Начало медикаментозной гипотензивной терапии

Медикаментозную терапию необходимо назначать пациентам с АД ≥130/ 85 мм рт.ст. при очень высоком сердечнососудистом риске, установленном в связи с наличием ССЗ [цереброваскулярная болезнь: ишемический, геморрагический инсульт, ТИА;

ИБС: ИМ, стенокардия, ре-васкуляризация миокарда; атеросклеро-тические бляшки при визуализирующих методах исследования; СН, включая СН с сохраненной фракцией выброса (ФВ) левого желудочка (ЛЖ); заболевание периферических сосудов; фибрилляция предсердий (ФП)], особенно ИБС.

При АД ≥140/90 мм рт.ст. медикаментозная терапия должна быть назначена немедленно больным с высоким или очень высоким риском или ПОМ. К ПОМ относятся пульсовое АД (у пожилых) ≥60 мм рт.ст.; каротидно-феморальная скорость пульсовой волны >10 м/с, лодыжеч-но-плечевой индекс <0,9, гипертрофия ЛЖ при ЭКГ (индекс Соколова-Лайо-на >3,5 мВ, RaVL >1,1 мВ; индекс Корнелла >244 мв×мс) и/или при эхокар-диографии (ЭхоКГ) (индекс массы миокарда ЛЖ: >115 г/м^2 у мужчин, 95 г/м^2 у женщин), альбуминурия (30-300 мг/сут) или соотношение альбумина к креатини-ну (30-300 мг/г; 3,4-34 мг/ммоль, предпочтительно в утренней порции мочи), ХБП с СКФ <60 мл/мин/1,72 м^2, прогрессирующая ретинопатия (геморрагии или экссудаты, отек диска зрительного нерва).

Пациентам с АД 140-159/90-99 мм рт.ст. без ПОМ с низким или умеренным риском медикаментозная терапия рекомендована, в соответствии с Европейскими рекомендациями, при неэффективности изменения образа жизни в течение 3-6 мес (рис. 2.1). При АД ≥160/100 мм рт.ст. медикаментозную терапию необходимо немедленно назначить при любом сердечнососудистом риске. В соответствии с Американскими рекомендациями всем пациентам с АД ≥140/90 мм рт.ст. немедленно необходимо назначать медикаментозную терапию.

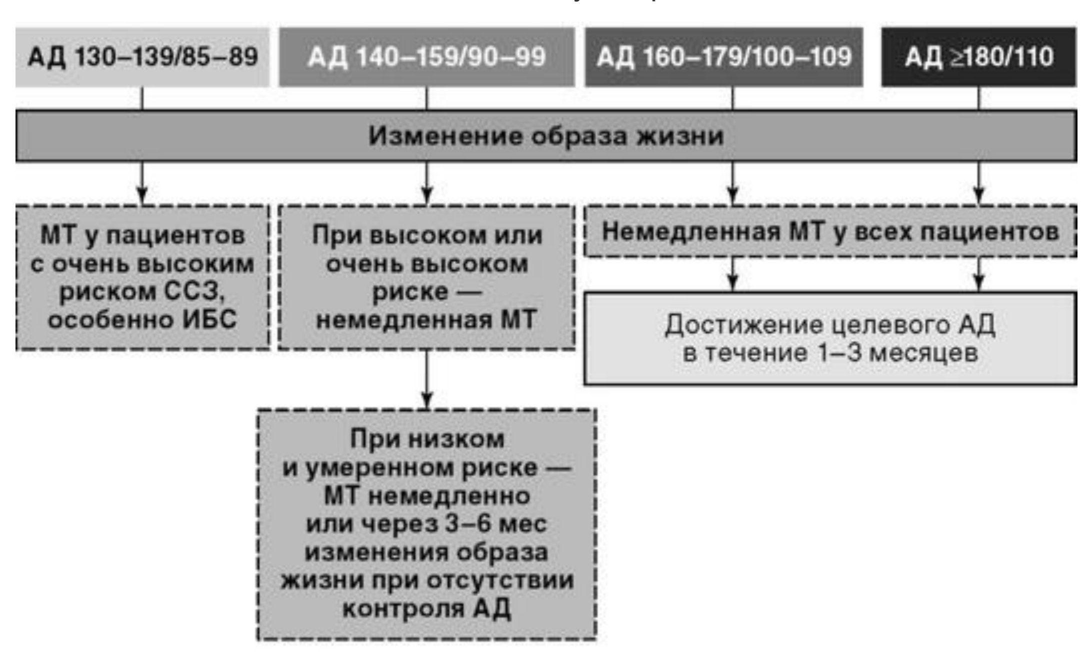


Рис. 2.1. Тактика ведения гипертонической болезни (МТ - медикаментозная терапия)

У больных старше 65, но моложе 80 лет медикаментозная терапия не отличается от терапии в общей популяции. В соответствии с Европейским подходом у больных старше 80 лет медикаментозная терапия рекомендуется при САД ≥160 мм рт.ст. Согласно Американскому подходу, лечение не должно зависеть от возраста.

Целевые уровни артериального давления

Целевой уровень АД, до которого необходимо снижать АД, - <140/90 мм рт.ст., при хорошей переносимости - <130/80 мм рт.ст. У больных СД, ИБС и после острого нарушения мозгового кровообращения (ОНМК)/ТИА целевой уровень АД - 120≤130/70≤80 мм рт.ст., при ХБП и у пациентов ≥65 лет - 130≤ 140 мм рт.ст. (табл. 2.6). По СМАД целевое среднее САД составляет 125 мм рт.ст., по ДМАД - 130 мм

рт.ст. Согласно рекомендациям ACC/AHA 2017, целевые значения АД у всех пациентов должны быть менее 130/80 мм рт.ст.

Выбор препаратов для контроля артериального давления

Основой терапии АГ должны быть препараты, которые в РКИ доказали способность снижать АД и риск развития сердечно-сосудистых событий - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента (ИАПФ), антагонисты рецепторов ангио-тензина (АРА), блокаторы кальциевых каналов (БКК) и тиазидные/тиазидоподоб-ные диуретики. При назначении терапии обязательно учитывать противопоказания к определенным группам и отдельным лекарственным препаратам (табл. 2.7).

Таблица 2.6. Целевые уровни артериального давления

Группа пациентов	Целевое АД
Общая популяция	<140/90 мм рт.ст. (<130/80 мм рт.ст. при хорошей переносимости)
СД	120≤130/70≤80
ИБС	120≤130/70≤80
ХБП	130≤140/70≤80
После ОНМК/ТИА	120≤130/70≤80
Лица пожилого и старческого возраста	<65 лет САД 120≤ 130/70≤80 ≤65 лет 130≤140/70≤80

Таблица 2.7. Абсолютные и относительные противопоказания к использованию специфических гипотензивных лекарственных средств

ЛС	Противопоказания	
	абсолютные	относительные
Тиазидные/ тиазидопо-добные диуретики	Подагра	Метаболический синдром. Нарушение толерантности к глюкозе (НТГ). Беременность. Гиперкальциемия. Гипокалиемия
ББ	Астма Любая высокоуровневая синоатриальная или атриовентрикулярная (АВ) блокада. Брадикардия <60 в минуту	Метаболический синдром. НТГ. Спортсмены и физически активные пациенты
БКК: диги- дропири- дины		Тахиаритмия. СН с низкой ФВ ЛЖ. Предшествующий отек нижних конечностей
БКК: верапа-мил, дилти-азем	Серьезная дисфункция ЛЖ (ФВ <40%). Любая высокоуровневая синоатриальная или АВ- блокада. Брадикардия <60 в минуту	Запор
ИАПФ	Беременность. Ангионевротический отек. Гиперкалиемия (>5,5 ммоль/л). Билатеральный стеноз почечных артерий (ПА)	Женщины детородного потенциала без надежной контрацепции
АРА	Беременность. Гиперкалиемия (>5,5 ммоль/л). Билатеральный стеноз ПА	Женщины детородного потенциала без надежной контрацепции
АМКР	СКФ <30 мл/мин/1,73 м². Гиперкалиемия	

Моно- и комбинированная терапия

Лечение большинства пациентов с АГ необходимо начинать с комбинации двух лекарственных препаратов, а не с монотерапии (табл. 2.8). На первой ступени необходимо назначить двойную комбинацию ИАПФ (или АРА)

с БКК (или диуретиком тиазидным/ тиазидоподобным или петлевым при ХБП). Монотерапию можно рассмотреть при низком сердечно-сосудистом риске при АД 140-159/90-99 мм рт.ст., или у пациентов старческого возраста (>80 лет), или хрупких пациентов. При неэффективности двойной комбинации переходят ко второй ступени терапии и назначают тройную комбинацию: ИАПФ (или АРА) с БКК и диуретиком (тиазидным/тиазидоподобным или петлевым при ХБП). При неэффективности тройной комбинации переходят к третьей ступени терапии и добавляют к принимаемой комбинации спиронолактон 25-50 мг/сут или другие диуретики, α-блокаторы или ББ.

Таблица 2.8. Алгоритм выбора терапии при гипертонической болезни

	Группы препаратов	Примечания
1-я ступень (начальная терапия) - двойная комбинация	ИАПФ или АРА + БКК или диуретик (при ХБП - петлевой!!!)	Монотерапию можно рассмотреть при АГ 1-й степени низкого риска, у очень пожилых (≥80 лет), хрупких больных
2-я ступень - тройная комбинация	ИАПФ или АРА + БКК + диуретик	
3-я ступень - тройная комбинация + спиронолактон или другие препараты	Резистентная АГ: добавить спиронолактон 25-50 мг/сут или другие диуретики, α-блокаторы или ББ	При необходимости возможно направление в специализированный центр для дальнейшего обследования

β-АБ при АГ можно добавить на любой ступени лечения при наличии показаний к ним: СН, стенокардия, перенесенный ИМ, ФП или у молодых женщин с планируемой беременностью. Кроме того, β-АБ являются предпочтительными гипотензивными препаратами у больных с АГ и патологией грудного отдела аорты. Напротив, у больных с хронической аортальной недостаточностью необходимо лечить систолическую АГ препаратами, не замедляющими ЧСС, и избегать β-АБ. Это связано с тем, что при замедлении ЧСС увеличивается время диастолического наполнения и, следовательно, увеличивается аортальная регургитация. Фиксированные комбинации гипотензивных препаратов предпочтительны для большинства пациентов, так как увеличивают приверженность к терапии, лучше снижают АД и в большинстве случаев прием реже сопровождается развитием побочных эффектов. Однократный прием лекарственных препаратов имеет преимущества в связи с тем, что выше приверженность к терапии.

Лечение пациентов с гипертонической болезнью с целью снижения сердечно-сосудистого риска

У пациентов умеренного, высокого и очень высокого риска изолированная гипотензивная терапия недостаточно снижает сердечно-сосудистый риск. Лечение статинами приводит даже на фоне оптимального контроля АД у этих пациентов к снижению риска ИМ на 1/3 и инсульта на 1/4. В связи с этим при наличии дис-липидемии больным с гипертонической болезнью необходимо назначать статины в максимальных или максимально переносимых дозах. При непереносимости статинов необходимо назначить эзетимиб, или секвестранты желчных кислот, или их комбинации.

Основной целью лечения дислипидемии является коррекция ХС ЛПНП. Целевым уровнем ХС ЛПНП для пациентов очень высокого риска является <1,8 ммоль/л или снижение на 50% при исходном уровне 1,8-3,5 ммоль/л; для пациентов высокого риска - <2,6 или снижение на ≥50% исходного уровня; для пациентов умеренного и низкого риска - <3,0 ммоль/л. При недостижении целевого ХС ЛПНП необходимо назначить комбинацию статина и эзетимиба.

Антиагрегантная терапия, особенно низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, рекомендуется с целью вторичной профилактики больным с гипертонической

болезнью, но не рекомендуется с целью первичной профилактики (пациентам без ССЗ).

Заключение

Таким образом, гипертоническая болезнь является крайне актуальной проблемой. Необходимо своевременно диагностировать и правильно назначать гипотензивную терапию и лечение дислипидемии этим больным для профилактики жизнеугрожающих осложнений.

Литература

1. Ежов М.В., Сергиенко И.В., Аронов Д.М. и др. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр //Атеросклероз и дислипидемии. 2017. № 3. С. 5-22.

2. Резник Е.В., Никитин И.Г. Новые рекомендации ACC/AHA и ESC/ESH по артериальной гипертонии // Кардиоваскулярная терапия и профилактика. 2018. Т. 17, № 5. С. 99-119.

3. Catapano A.L., Graham I., De Backer G. et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias // Eur Heart J. 2016. Vol. 37, N 39. P. 2999-3058.

4. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S. et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/

ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines // Hypertension. 2018. Vol. 71, N 6. P. e13-e115.

5. Williams B., Mancia G., Spiering W. et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // Eur Heart J. 2018. Vol. 39, N 33. P. 3021-3104.

Вторичные (симптоматические) артериальные гипертензии

Вторичные (симптоматические) артериальные гипертензии (АГ) - заболевания, при которых причиной повышения АД является поражение различных органов или систем, и АГ является лишь одним из симптомов заболевания. Считается, что вторичные АГ в РФ выявляются у 5-25% пациентов с АГ, однако достоверность оценок сомнительна, что подчеркивается большим разбросом значений. Европейские эксперты оценивают распространенность вторичных АГ в 5-15%, американские - в 10%.

В последние годы накопленные знания о патофизиологии, эпидемиологии и лечебных подходах к АГ позволили выделить большее разнообразие фенотипов пациентов с АГ в зависимости от демографических характеристик, сочетанной патологии, наличия факторов риска и ПОМ. Прояснены многие генетические аспекты АГ. Иногда вместо термина «вторичная АГ» используют понятие «identifiable hypertension» - АГ с конкретной причиной, которую можно выявить, например, ожирение или обструктивное ночное апноэ, что заставляет шире взглянуть на этиологию АГ, не ограничивая ее болезнями почек и гиперальдостеронизмом.

Считается, что генетические факторы определяют 30-50% вариаций АД. Первичная АГ - крайне неоднородное состояние с многофакторной этиологией. Несколько исследований по изучению всего генома и их метаанализы указывают на существование 29 однону-клеотидных полиморфизмов, ассоциированных с САД и ДАД. Обнаружение или исключение редких (менее 1%), моногенных форм наследственной АГ позволяет определить причину АГ и в ряде случаев провести патогенетическую терапию.

Общим признаком таких генетических нарушений является их манифестация в детском, подростковом или молодом возрасте, при этом большинство моногенных нарушений приводит к развитию АГ вследствие увеличения реабсорбции натрия в почечных канальцах. Это обычно сочетается с низкой концентрацией ренина плазмы или его низкой активностью, что редко встречается у молодых пациентов, особенно на фоне применения антигипертензивных препаратов, повышающих и концентрацию, и активность ренина плазмы.

Часть заболеваний, приводящих к появлению вторичных АГ, может быть полностью устранена или эффективно контролироваться с помощью специфического лечения, что приведет к нормализации АД без применения гипотензивных средств. В других случаях оптимизация сердечно-сосудистого риска через достижение целевых цифр АД имеет ряд особенностей фармакотерапии АГ.

Причину вторичной АГ необходимо обнаружить как можно раньше, поскольку на более позднем этапе вмешательства, направленные на ее устранение, могут оказаться неэффективными (например, не приведут к устранению потребности в приеме антигипертензивных препаратов), либо успеет развиться ПОМ АГ.

Разделение первичной (эссенциальной или, в РФ, «гипертонической болезни») и вторичной АГ предполагает всестороннее обследование пациента с повышенным АД. Проведение скринингового обследования всех больных для исключения вторичной АГ невозможно и экономически неоправданно, однако существует ряд признаков, указывающих на высокую вероятность вторичного генеза АГ, при которых такое обследование необходимо (рис. 2.2).

Рис. 2.2. Алгоритм поиска устранимой причины артериальной гипертензии

Основную сложность в ведении таких пациентов представляет собой диагностика, поскольку после успешного ее завершения выбор метода лечения нередко предопределен. Перечень состояний, сопровождающихся развитием вторичных АГ, их распространенность, а также основные подходы к их диагностике представлены в табл. 2.9.

Остановимся подробнее на фармакотерапии некоторых форм вторичной АГ.

Заболевания почек, приводящие к *ре-нопаренхиматозной вторичной АГ,* разнообразны по этиологии и патогенезу и, соответственно, имеют специфические подходы к лечению.

Таблица 2.9. Особенности диагностики вторичных форм артериальной гипертензии

Форма (распространенность), основные причины	Анамнез	Физикальное обследование	Результаты скринингового обследования, наблюдения	Обследование первой линии	Дополнительные / подтверждающие методы обследования
Частые причины					
Хронические заболевания почек (1-2%) Хронические гломерулонефриты, хронический пиелонефрит, поражение почек при системных васкулитах, амилоидоз, туберкулез, опухоли и травмы почек, нефропатия беременных (первичная и вторичная), врожденные аномалии числа, позиции, формы почек (гипоплазия, удвоение, дистопия почек, гидронефроз, подковообразная почка), лучевое поражение почек. Генетически детерминированные заболевания почек, включая поликистоз. Моногенные тубу-лопатии (синдром Лиддла, синдром Гордона - псевдогипоальдостеронизм II типа)	Инфекции или обструкция мочевых путей, гематурия, никтурия, поллаки-урия, употребление НПВП, поликистоз почек у родственников	Пальпируемое образование в брюшной полости (при поликистозе почек), бледность	Белок, эритроциты или лейкоциты в моче, повышение креатинина (снижение СКФ)	Ультразвуковое исследование (УЗИ) почек	Подробное обследование по поводу заболевания почек

Патология ПА (5-34%) Атеросклероз ПА (70%), фиброзно-мышечная дисплазия ПА (10-20%), неспецифический аортоартериит, гематомы и опухоли, сдавливающие ПА, их тромбоз, врожденная патология (атрезия и гипоплазия, ангиомы и артериовенозные фистулы, аневризмы). В детском возрасте: нейрофиброматоз 1-го типа, туберозный склероз, синдром Вильямса, синдром Марфана, катетеризация пупочной артерии, синдром врожденной краснухи	Резистентная АГ. Дебют до 30 лет (или тяжелая АГ после 55 лет). Атеросклеротический стеноз: внезапное начало АГ, ухудшение медикаментозного контроля над АГ, внезапный отек легких, атеросклероз других артерий, стенокардия или ХСН. Фиброзно-мышечная дисплазия: раннее начало АГ, женский пол	Систоло-диастолический шум в проекции ПА, шумы над сонными или бедренными артериями	Уменьшение размера почек или разница длины почек >1,5 см (при УЗИ), острое снижение функции почек [спонтанное или при назначении ингибиторов ренин-ангиотензиновой системы (РАС)]	Дуплексное сканирование ПА с цветовым допплеровским картированием	КТ/МРТ-ангиогра-фия Ангиография ПА
Форма (распространенность), основные причины	Анамнез	Физикальное обследование	Результаты скринингового обследования, наблюдения	Обследование первой линии	Дополнительные / подтверждающие методы обследования
Первичный гиперальдостеронизм (ПГА)(5-10%) Альдостеронпродуцирующая аденома надпочечника (синдром Конна); односторонняя или двусторонняя надпо-чечниковая гиперплазия; в редких случаях - наследственно обусловленный: семейный 1-го типа (глюкокортикоидпо-давляемый гиперальдостеронизм, 1%), 2-го (7%), 3-го типа (описано 5 семей),	Стабильная АГ. Резистентная АГ. Мышечные спазмы или слабость. Парестезии. Обструктив-ное ночное апноэ. Развитие АГ или инсульта у родственников младше 40 лет. ПГА у родственников первой линии	Аритмии, прежде всего - ФП (при тяжелой гипока-лиемии)	Гипокалиемия (спонтанная или индуцированная приемом диуретиков). Выявление инциденталомы надпочечника. Гипернатриемия	Высокое соотношение альдостеро-на и ренина плазмы в стандартизованных условиях (коррекция гипокалие-мии и отмена антагонистов альдостерона на 4-6 нед)	Пробы с пероральной нагрузкой натрием (суточная экскреция альдостерона), с инфузией изотонического раствора натрия хлорида (альдостерон в плазме через 4 ч после инфузии). КТ/магнитно-резонансная томография (МРТ) надпочечников. Альдостерон в крови из вен надпочечников

множественная эндокринная неоплазия 1-го типа, адренокортикальный рак. Опухоли, продуцирующие альдостерон (яичника, почки)					
Обструктивное ночное апноэ (25-50%)	Резистентная АГ. Храп, прерывистый, беспокойный сон, дневная сонливость, остановки дыхания во сне	Ожирение, класс III-IV по шкале Mallampati	Уменьшение нормального ночного снижения АД	Опросники Berlin, Epworth Sleepiness. Ночная окси-метрия	Полисомнография
АГ, вызванная лекарственными препаратами, алкоголем, наркотиками (2-4%)	Факт приема определенного вещества	Мелкий тремор, тахикардия, потливость [кокаин, эфедрин, ингибиторы моно-аминоксидазы (МАО)], острая боль в животе (кокаин)		Тест на содержание наркотиков в моче	Хороший ответ на отмену подозреваемого препарата
Форма (распространенность), основные причины	Анамнез	Физикальное обследование	Результаты скринингового обследования, наблюдения	Обследование первой линии	Дополнительные / подтверждающие методы обследования
Редкие причины					
Гипотиреоз (<1%) Первичный (99%): хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ), реже - резекция щитовидной железы (ЩЖ), терапия радиоактивным йодом. Вторичный (<1%): деструктивные процессы в гипоталамо-гипофизарной области, оперативные вмешательства или облучение по поводу этих	Сухая кожа, непереносимость холода, запоры, охриплость голоса, увеличение массы тела	Замедленный ахиллов рефлекс, периорбиталь-ный отек, грубая, холодная кожа, замедленные движения, зоб		Тиреотроп-ный гормон (ТТГ), свободный тироксин (свТ4)	Нет

заболеваний. Тран-зиторный: подострый, послеродовой, цитокин-индуцированный тиреоидит, избыточные дозы йода, тиреостатики					
Гипертиреоз (<1%) Диффузный токсический зоб (ДТЗ), узловой токсический зоб, единичный автономный узел, аденома гипофиза, продуцирующая ТТГ тиреоидит (послеродовый, подострый де Кервена, Хашимото), амиодарон-индуцирован-ный гипертиреоз, йод-индуцированный гипертиреоз, передозировка тироксина (T_4), рак ЩЖ, тиреотоксикоз беременных, хорионэпителиома, струма яичника	Теплая, влажная кожа, непереносимость жары, раздражительность, тремор, бессонница, потеря веса, диарея, слабость в проксимальных группах мышц	Глазные симптомы, мелкоразмашистый тремор		ТТГ, свТ4	Сцинтиграфия с радиоактивным йодом
Феохромоцитома (ФХЦ)/параганглиома (ПГ) (0,1-0,6%)	Резистентная АГ. Пароксизмальная АГ или кризы на фоне постоянной АГ, приливы жара, ГБ, потливость, сердцебиение, бледность; ФХЦ/ПГ у родственников	Кожные проявления нейрофи-броматоза (пятна цвета «кофе с молоком», нейро-фибромы)	Случайное обнаружение образования в надпочечнике (или вне надпочечников). Ортостатиче-ская гипотензия	Определение фракции метанефри-нов в суточной моче или свободных метанефри-нов в плазме, взятых в стандартизован-ных условиях	КТ/МРТ брюшной полости и таза; ПЭТ/ОФЭКТ сцин-тиграфия с ^{123}I-мета-йодобензил-гуанидином; генетический скрининг на патологические мутации
Форма (распространенность), основные причины	Анамнез	Физикальное обследование	Результаты скринингового обследования, наблюдения	Обследование первой линии	Дополнительные / подтверждающие методы обследования
Гиперкортицизм: болезнь и синдром Иценко-Кушинга (<0,1%) Опухоль гипофиза, аденома,	Быстрая прибавка массы тела, поли-урия, полидипсия, психические	«Лунообразное» лицо, центральное ожирение, матронизм, «климактерич	Гипергликемия	Тест подавления с декса-метазоном (1 мг *per os* в 23:00, в 8:00	Суточная экскреция свободного кортизола с мочой (неоднократно).

гиперплазия или карцинома надпочечника, прием ГК. Редко - гиперпродукция адренокор-тикотропного гормона (АКТГ) раком легкого, опухолью средостения, яичников, поджелудочной железы или почек	нарушения, слабость в проксимальных группах мышц, депрессия	еский горбик», надключичное отложение жира, широкие багровые стрии, гирсутизм		определяют концентрацию кортизола в сыворотке)	Исследование кор-тизола в слюне в полночь
Врожденная гиперплазия коры надпочечников (редко)	Вирилизация (дефицит 11-β-гидроксилазы), неполная маскулинизация у мужчин, первичная аменорея у женщин (дефицит 17-α-гидроксилазы)	Признаки вирилизации или неполной маскулинизации	Гипокалиемия	Низкий или нормальный уровень аль-достерона и ренина	Дефицит 11-β-гид-роксилазы: повышение дезокси-кортикостерона, 11-дезоксикорти-зола, андрогенов. Дефицит 17-α-гид-роксилазы: снижение уровня андро-генов и эстрогена, повышение дезок-сикортикостерона, кортикостерона
Избыток минералокортикоидов, не связанный с ПГА (редко) Синдром кажущегося избытка мине-ралокортикоидов, синдромы Геллера, Лиддла, Гордона	АГ в молодом возрасте, резистентная АГ Полидипсия, полиурия. Употребление лакрицы (глицирри-зиновая кислота)	Аритмии при гипокалиемии	Гипокалиемия, алкалоз. Гиперкалиемия	Низкое соотношение альдостерона и ренина	Определение концентрации метаболитов кортизола в моче, генетическое тестирование
Акромегалия (редко) СТГ-секретирующая опухоль гипофиза, поджелудочной железы, легких, средостения, яичника. Повышенная секреция соматолибе-рина (опухоль гипоталамуса, легких,	ГБ, нарушения зрения, низкий грубый голос, боли в суставах и позвоночнике, СД, устойчивый к инсулинотерапии;	Гигантизм: высокий рост, большие кисти и стопы, укрупнение надбровных дуг, носа, губ, языка,	Гипергликемия, увеличение узлов ЩЖ; синдром карпаль-ного канала	Повышение уровня сомато-тропного горо-на >1 нг/мл при пероральной нагрузке глюкозой	Повышение уровня инсулиноподоб-ного фактора роста-1. МРТ зоны гипофиза

Форма (распространенность), основные причины	Анамнез	Физикальное обследование	Результаты скринингового обследования, наблюдения	Обследование первой линии	Дополнительные/ подтверждающие методы обследования
поджелудочной железы или арахноидит). Синдром множественной эндокринной неоплазии 1-го типа	обструктивное ночное апноэ; утомляемость, слабость	кифосколиоз, утолщение и складчатость кожи, диастема, прогнатизм, гирсутизм			
Первичный гиперпаратиреоз (<1%) Единичная аденома (85%), множественные аденомы или гипертрофия паращитовидных желез (15%), рак паращито-видных желез (<1%). Редко встречается (≈5%) наследственно обусловленный [в составе синдрома множественных эндокринных неоплазий 1-го, 2-го типа или синдрома гиперпаратиреоза с опухолью верхней или нижней челюсти, или вследствие мутации, инактивирующей ген, кодирующий кальций-чувствительный рецептор (CASR)]	Слабость, депрессия, костно-суставные боли, почечная колика, полиурия или симптомы ХБП. Боли в позвоночнике, суставах и трубчатых костях, патологические переломы ребер, позвонков или других костей, трудности при ходьбе	Деформация позвоночника. Эпулисы (опухоль десны)	Гиперкальцие-мия (в том числе ЭКГ-признаки), гипофосфате-мия. Повышение уровня щелочной фосфатазы (ЩФ). Истончение костей или очаговые дефекты (фиброзно-кистозный остеит) при рентгенографии. Остеопения или остеопороз при денситометрии. Кальцийурия, фосфатурия	Уровень кальция в сыворотке	Уровень паратиреоидного гормона (ПТГ) в сыворотке. УЗИ, КТ паращитовидных желез, сцинтиграфия с ^{99m}Tc-сестамиби, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с метионином, меченным ^{11}C
Коарктация аорты - недиагности-рованная или после хирургического лечения (0,1%)	АГ в молодом возрасте (младше 30 лет). Хорошо развитая, полнокровная верхняя половина туловища и руки, гипотрофия и бледность	АД на руках выше, чем на ногах (на 15-20 мм рт.ст.). Отсутствует или ослаблен пульс на бедренных артериях. Продолжительный шум, выслушиваем	Узурация ребер на рентгенограмме грудной клетки	ЭхоКГ	КТ/МРТ- ангиография грудной и брюшной полости

	нижних конечностей	ый на спине, груди, животе			

Любое из них, существуя на протяжении >3 мес и проявляясь нарушением структуры или функции почек, определяется как ХБП. Ее основными маркерами являются снижение СКФ, рассчитываемой по формуле CKD-EPI (Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration) на основании сывороточного креатинина, пола, возраста и расы пациента, микроальбуминурия. Подходы к замедлению их прогрессии (нефропротекции) и коррекции АГ как способа улучшения сердечно-сосудистого прогноза (т.е. кар-диопротекции) достаточно универсальны: достижение целевых значений АД за счет прежде всего блокады РАС.

Пациентам с ХБП антигипертензивная фармакотерапия должна назначаться при АД, превышающем 140/90 мм рт.ст. (для пациентов старше 80 лет - 160/90 мм рт.ст.). Европейские эксперты рекомендуют снижать АД у пациентов с ХБП до диапазона 130-139/70-79 мм рт.ст., а американские эксперты - еще более выраженно, до значений <130/80 мм рт.ст. Нефрологи считают целевыми значениями АД у пациентов с ХБП и АГ: у больных с оптимальной степенью альбуминурии (<10 мг/г) - <140/<90 мм рт.ст.; при более высокой степени альбуминурии или наличии протеинурии (ПУ) - <130/<80 мм рт.ст.: антигипертензивная терапия должна быть индивидуализирована, а снижения САД <120 мм рт.ст. следует избегать.
У пациентов с ХБП и АГ в качестве препаратов первой линии или основного компонента комбинированного лечения следует назначать ИАПФ или АРАII, если их применение не противопоказано. Более того, даже при отсутствии АГ пациентам с ХБП и индексами альбуминурии/ПУ А2-А3 (например, вследствие диабетической нефропатии) ИАПФ/АРАII также следует назначать с целью снижения выраженности ПУ.

При назначении больным с ХБП бло-каторов РАС рекомендуют соблюдение низкосолевой диеты (<3 г/сут). При СКФ <30 мл/мин требуется коррекция дозы препарата. Терапию ИАПФ/АРАII следует прекратить при повышении уровня калия более 6,0 ммоль/л или уровня креатинина более чем на 50%, или более 3 мг/дл (256 ммоль/л). Умеренная почечная недостаточность (сывороточный креатинин не более 3 мг/дл, или 265 ммоль/л), легкая гиперкалиемия (<6,0 ммоль/л) и пониженное АД (снижение САД до 90 мм рт.ст.) не являются противопоказаниями к лечению ИАПФ/АРАII, однако в таких случаях проводить его следует под контролем функции почек. Комбинация двух блокаторов РАС не рекомендуется.

ИАПФ/АРАII, широко применяющиеся для лечения АГ, ХСН, ИБС у некоторых (особенно пожилых, с распространенным атеросклерозом) пациентов без ХБП способны вызвать резкое снижение функции почек, особенно при ограничении потребления воды или бесконтрольном приеме мочегонных препаратов. Поскольку снижение АД ведет к уменьшению перфузионного давления в почках, при назначении анти-гипертензивной терапии возможно снижение СКФ на 10-20%. В связи с этим уровень СКФ и электролитов необходимо тщательно контролировать, однако врач не должен быть слишком обеспокоен ожидаемым снижением СКФ при начале лечения. Если снижение СКФ продолжается или значительно, лечение необходимо прекратить, а пациента обследовать для исключения реноваскулярного заболевания. Противопоказаниями к назначению ИАПФ/АРАII являются двусторонний стеноз ПА или стеноз артерии единственной почки, состояние после трансплантации почки, системные заболевания соединительной ткани [склеродермия, системная красная волчанка (СКВ), являющиеся причинами ХБП]. Необходимо соблюдать особую осторожность при одновременном применении аллопуринола, прокаинамида, калийсберегающих диуретиков, препаратов калия. При необходимости проведения

рентгеновского исследования с введением контраста за 2-4 дня целесообразно заменить ИАПФ/АРАII на другие классы гипотензивных препаратов и обеспечить пациенту адекватную гидратацию за 12 ч до и после процедуры.

У пациентов с ХБП часто наблюдаются резистентная АГ, маскированная АГ и ночная гипертензия, что значительно затрудняет лечение и обычно требует комбинированной терапии (ингибитор РАС с блокатором кальциевых каналов или диуретиком). Для достижения целевого АД большинству пациентов с ХБП требуются диуретики. Больным с СКФ >30 мл/мин/1,73 м^2 показано назначение тиазидных диуретиков (обычно однократный прием утром), при снижении СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 следует заменить тиазидный диуретик петлевым (фуросемид, торасемид) 1-2 р/сут. При наличии отеков может быть назначена комбинация тиазидного и петлевого диуретиков.

Поликистозная болезнь почек - генетически обусловленное образование и прогрессия кист в почках, происходящих из эпителиоцитов канальцев и/или собирательных трубочек, заболевание представлено двумя типами - аутосомно-доминантным и аутосомно-рецессивным, для которого АГ менее характерна.

В первом случае АГ может длительное время оставаться единственным симптомом заболевания, в 60-75% случаев ее обнаруживают задолго до развития существенной дисфункции почек. Тяжесть АГ, вероятно, обусловленной локальной гипоперфузией почек, коррелирует с размерами почек и количеством кист. Таким пациентам следует проводить скрининг основных экстраренальных проявлений болезни, включая кисты в других органах (печень, поджелудочная железа, яичник, селезенка, эпифиз), конкременты в мочевыделительной системе и гематурии. У 8-15% больных выявляют аневризмы внутричерепных артерий; их вероятность в 4 раза выше при наличии заболевания у родственников. Разрыв аневризмы сосудов головного мозга-одна из самых частых причин смерти этой категории пациентов, а ее риск зависит от диаметра поражения (высокий >1 см). Нередки при поликистозной болезни почек состояния, связанные с нарушением сосудистой стенки: артериальные диссекции, включая аорту, шейные и интракраниальные сосуды, а также аневризмы коронарных артерий (КА).
Методы этиологического и патогенетического лечения поликистозной болезни почек не разработаны; основой лечения поликистозной болезни почек является симптоматическая терапия, направленная на замедление прогрессирования дисфункции почек, контроль над АГ, снижение ПУ; симптоматическое лечение связанных с заболеванием изменений мочевыделительного тракта - болевого синдрома, гематурии, обструкции. Лечение прогрессирующей дисфункции почек следует проводить в соответствии с международными и отечественными рекомендациями по ХБП. ИАПФ/АРАII имеют преимущества перед мочегонными и БКК в отношении снижения экскреции альбумина с мочой и прогрессирования дисфункции почек и могут рассматриваться как препараты выбора для лечения АГ у больных поликистозной болезнью почек.

Помимо разобранных выше подходов к ведению больных с АГ и ХБП, при поликистозной болезни почек могут быть эффективны антагонисты V2-рецептора вазопрессина (толваптан снижает темп роста кист и снижения СКФ), соматоста-тин (ингибитор аденилатциклазы и его аналоги, возможно, замедляют рост объема почек), ингибиторы mTOR (эвероли-мус приводит к некоторому снижению роста объема почек, однако не оказывая существенного позитивного влияния на СКФ при 2-летнем наблюдении). Ограничивает применение этих препаратов выраженность побочных эффектов (в частности, гепатотоксичность, рост ПУ).

Реноваскулярная АГ - стенозиру-ющее заболевание ПА, приводящее к повреждению почечных механизмов регуляции гемодинамики и характеризующееся длительным и

стойким повышением АД ≥140/90 мм рт.ст. Ишемическая болезнь почек (ишемическая нефропатия) представляет собой опосредованное ишемией хроническое повреждение паренхимы почек вследствие двустороннего стеноза ПА или одностороннего стеноза ПА единственной почки, проявляющееся в стойком снижении СКФ <60 мл/мин/1,73 $м^2$. Снижение СКФ регистрируется примерно в половине случаев стенозирующих поражений ПА.
Нефросцинтиграфия с каптоприлом, так же как и определение активности ренина в почечной и кубитальной вене, а также кап-топриловый тест с ренином (определение активности ренина плазмы до и после применения каптоприла), не рекомендуются в качестве скринингового теста, но могут быть рекомендованы больным, у которых имеются диагностические сложности или противопоказания для выполнения визуализирующих методов (УЗИ, КТ, МРТ-ангиография) перед ангиографическим исследованием.

При определении целевых значений АД руководствуются рекомендациями для больных с АГ и ХБП. Отдельно исследований по данной проблеме при реноваскулярной гипертензии не проводилось. Важнейшими условиями эффективности и безопасности гипотензивной терапии у таких пациентов являются стабильность достигнутых результатов, исключение резких колебаний АД, эпизодов ортостатической и ночной гипотонии, повышения креатинина крови и снижения СКФ. Добиваться снижения САД до уровня <120 мм рт.ст. не рекомендуется.

ИАПФ, АРАII эффективно снижают АД, но не могут использоваться при двустороннем стенозе ПА. Для ББ, БКК, препаратов центрального действия и диуретиков таких ограничений нет. При атеросклеротическом генезе стеноза гипотензивную терапию необходимо дополнять гиполипидемической [статины, при необходимости - эзетимиб, ингибиторы PCSK9 (пропротеинконвертаза субтили-зин/кексин типа 9)].

Эффективный медикаментозный контроль при реноваскулярной АГ не уступает по своей эффективности в плане прогноза сохранения почечной функции и снижения смертности больных методам хирургической коррекции и даже является более предпочтительным. В связи с этим предпочтение хирургическим методам коррекции следует отдавать в следующих случаях.

■ *Бессимптомный стеноз.* Чрескожная реваскуляризация может применяться при бессимптомном гемодинамически значимом одноили двустороннем стенозе ПА. Проведение реваскуляризации в этом случае с целью сохранения функции почки и поддержания жизнеспособности органа в настоящее время не имеет достаточной доказательной базы.

■ *АГ.* Чрескожная реваскуляризация имеет преимущества перед медикаментозной терапией и показана больным с АГ и гемодинамически значимым одноили двусторонним стенозом и при внезапном и стойком ухудшении течения ранее контролируемой АГ, рефрактерной АГ, злокачественной АГ; остром снижении почечной функции в ответ на применение блокаторов ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС); необъяснимом уменьшении размера почки или разницы между длинами почек более 15 мм.

■ *Сохранная почечная функция.* Чре-скожная реваскуляризация может быть выполнена при двустороннем гемодина-мически значимом стенозе ПА, а также при одностороннем стенозе нормально функционирующей почки и прогрессирующей ХБП. Возможность проведения чрескожной реваскуляризации может быть рассмотрена в случае развития ХПН при длине почки более 7 см (доказательная база недостаточна).

■ *Застойная СН и нестабильная стенокардия.* Чрескожная реваскуляризация показана больным со стенозом ПА и развитием рецидивирующих обострений ХСН, а

также необъяснимым ее генезом или внезапным необъяснимым отеком легких. Чрескожная реваскуляризация гемодинамически значимого стеноза ПА может быть выполнена больным с нестабильной стенокардией.

ПГА - одна из наиболее частых причин вторичной АГ. ПГА - это совокупность нарушений, при которых производство альдостерона значительно повышено, относительно автономно от основных регуляторов РАС и не подавляется нагрузкой натрием. Повышение уровня альдостерона является причиной сердечно-сосудистых расстройств (в первую очередь АГ), задержки натрия, супрессии плазменного ренина и увеличения экскреции калия, которая может привести к гипокалиемии.
Ранее распространенность ПГА оценивалась как менее 1% пациентов со среднетяжелой АГ, и предполагалось, что гипо-калиемия является непременным условием для постановки диагноза. Последние исследования продемонстрировали, что ПГА встречается у 5-10% пациентов с АГ, а гипокалиемия имеется только у 9-37% пациентов с ПГА.

В качестве первичного теста диагностики ПГА у пациентов указанных групп рекомендовано определение альдостерон-рени-нового соотношения (АРС). При сочетании спонтанной гипокалиемии, неопределяемого уровня ренина или активности ренина плазмы, плазменной концентрации альдостерона более 20 нг/дл (550 пмоль/л) диагноз ПГА считается установленным без дальнейшего подтверждающего тестирования. У пациентов с положительным АРС до проведения дифференциальной диагностики форм ПГА рекомендовано проведение подтверждающего ПГА теста, одного или более.

Определение АРС производится в утренние часы, после пребывания пациента в вертикальном положении не менее 2 ч, перед забором крови пациент должен сидеть в течение 5-15 мин. Перед выполнением теста пациент не должен придерживаться бессолевой диеты. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов (АМКР) желательно отменить за 4 нед до исследования, а другие препараты, влияющие на АРС (β-АБ, центральные α-адреномиметики, НПВП, диуретики, ИАПФ/АРАII, дигидропиридиновые БКК, ингибиторы ренина, эстрогенсодер-жащие препараты), - за 2 нед. Отмена антигипертензивных средств возможна у пациентов с умеренной АГ, однако может быть проблематична при тяжелом ее течении. В таком случае терапию временно заменяют на препараты с минимальным влиянием на АРС: недигидропиридиновые БКК (например, пролонгированная форма верапамила, 90-120 мг 1-2 р/сут) или блокаторы α-адренорецепторов (докс азозин, 1-2 мг 1 р/сут с титрацией дозы, избегая постуральной гипотензии). Гидралазин (10-12,5 мг 2 р/сут с титрацией дозы) не зарегистрирован в РФ. Если это невозможно, и определение АРС приходится проводить на фоне приема препаратов, влияющих на АРС, это необходимо учитывать при интерпретации результата исследования.

Всем пациентам с ПГА необходимо проводить КТ надпочечников с целью определения варианта ПГА и исключения адре-нокортикального рака. МРТ не обладает преимуществом перед КТ в оценке форм ПГА, при этом имеет меньшее пространственное разрешение, чем КТ.

Если для терапии ПГА рассматривается хирургическое лечение (нет противопоказаний и отказа пациента), то для подтверждения односторонней гиперпродукции альдостерона рекомендовано проведение сравнительного селективного забора крови из вен надпочечников в рамках учреждения, имеющего опыт проведения и оценки результатов данного исследования. Пациентам моложе 35 лет с гипокалиемией (без приема диуретиков), лабораторно подтвержденным ПГА и односторонней аденомой надпочечника по данным КТ односторонняя адреналэктомия считается показанной без проведения этой процедуры.

Методом выбора в лечении подтипов ПГА с односторонней гиперпродукцией альдостерона (альдостеронпродуцирую-щая аденома надпочечника или односторонняя надпочечниковая гиперплазия) является лапароскопическая адрена-лэктомия, в долгосрочной перспективе она более рентабельна, чем пожизненная консервативная терапия. При высоком риске операции или отказе пациента от операции рекомендовано лечение АМКР. При высоком АРС, если имеются противопоказания или пациент отказывается от дальнейших необходимых исследований, также показано лечение АМКР.

Основная цель предоперационной подготовки больного - нормализация АД и гипокалиемии с помощью АМКР. В 1-й послеоперационный день исследуют уровень калия, альдостерона и ренина, принимая во внимание, что уровень ренина может еще не измениться. Спиро-нолактон и инфузия калия должны быть отменены, антигипертензивная терапия сведена к возможному минимуму или отменена. Послеоперационная инфузия состоит в основном из изотонических солевых растворов без калия хлорида, за исключением ситуаций с сохраняющейся гипокалиемией (<3,0 ммоль/л). В редких случаях может требоваться временная терапия флудрокортизоном. Нормализация АД или максимальное улучшение течения АГ в типичных случаях наступает через 1-6 мес после односторонней адреналэк-томии при аденоме, но у части больных этот период растягивается до 1 года.

При двусторонней гиперпродукции альдостерона (идиопатическая гиперплазия надпочечников, двусторонние альдосте-ронпродуцирующие аденомы, семейный ПГА) рекомендовано длительное назначение АМКР: спиронолактона в минимально эффективной дозе или, как альтернативы, эплеренона, возможно, в сочетании с другими классами гипотензивных препаратов (БКК, α-, β-адреноблокаторы).

АМКР эффективно снижают АД и обеспечивают независимую от выраженности этого снижения органную защиту от избытка минералокортикоидов. Блокада минералокортикоидных рецепторов эндоте-лиоцитов и кардиомиоцитов препятствует развитию альдостерон-индуцированного фиброза миокарда.

Спиронолактон относится к калийс-берегающим диуретикам и более 40 лет является препаратом выбора в медикаментозном лечении ПГА. При использовании спиронолактона значительной оказывается частота побочных эффектов, связанных в первую очередь с действием на другие виды стероидных рецепторов, прежде всего андрогенов и прогестерона: болезненная гинекомастия (до 10%, эффект дозозависим), снижение либидо у мужчин, вагинальные кровотечения у женщин, ульцерогенное действие. Небольшие дозы триамтерена или амило-рида позволяют снизить дозу спироно-лактона и таким образом уменьшить его побочные эффекты. В РФ эти препараты не зарегистрированы.

Эплеренон - новый селективный АМКР - в отличие от предшественников не является агонистом прогестерона и не имеет антиандрогенного эффекта, в связи с чем частота побочных эффектов меньше, чем у спиронолактона. Антиминералокортикоидная активность эплеренона составляет около 60% активности спиронолакто-на. Препарат назначается дважды в день из-за более короткого периода полувыведения, чем у спиронолактона.

При двусторонней гиперплазии надпочечников начальная доза спиронолак-тона 12,5-25 мг однократно, ежедневно. Эффективная доза титруется постепенно до максимальной дозы 100 мг в день. Стартовая доза для эплеренона - 25 мг 2 р/день. У больных с III стадией ХПН при использовании спиронолактона и эплере-нона риск гиперкалиемии более высок, больным с IV стадией ХПН эти препараты противопоказаны.

Всем пациентам с манифестацией ПГА в возрасте до 20 лет с отягощенным семейным анамнезом по наличию ПГА или инсультов у родственников в молодом возрасте (<40 лет) рекомендовано генетическое тестирование на предмет исключения семейного ПГА 1-го типа. У детей с ПГА рекомендовано исследование мутации KCNJ5 с целью исключения семейного ПГА 3-го типа.

Глюкокортикоидподавляемый, или глю-кокортикоидзависимый, гиперальдосте-ронизм (семейный ПГА 1-го типа). Мутация, в результате которой из двух генов *CYP11B1* и *CYP11B2,* кодирующих соответственно 11-β-гидроксилазу и альдосте-ронсинтетазу, образуется химерный ген *CYP11B1 /CYP11B2,* наследуется по аутосомно-доминантному типу. Продукт этого гена принимает участие в синтезе альдостерона, но активность гена контролируется АКТГ, а не РАС. В результате мутации альдостерон начинает продуцироваться в пучковой зоне коры надпочечников, где в норме синтезируются только ГК.

Клинически это пациенты с ранней (дети, подростки, молодые люди) семейной тяжелой АГ, в крови - высокий уровень альдостерона (калий может быть в норме), без лечения у больных часто развиваются нарушения мозгового кровообращения.

Лечение: минимально эффективные дозы синтетических ГК (дексаметазон или преднизолон), действующих длительнее гидрокортизона, для подавления секреции АКТГ. Рекомендуется назначение препарата перед сном для эффективной супрессии утреннего, физиологически повышенного уровня АКТГ. Для оценки эффективности терапии и предотвращения передозировки необходимо определение активности ренина плазмы и концентрации альдостерона. При неэффективности терапии в дальнейшем решается вопрос о переводе на ГК средней и длительной продолжительности действия. Стартовая доза дексаметазона для взрослых - 0,125-0,25 мг/сут. Стартовая доза преднизолона - 2,5-5 мг/сут. Для детей лечение назначают с гидрокортизона, доза рассчитывается исходя из возраста и массы тела, а показатели АД определяются возрастными и гендерными нормативными значениями.

При невозможности достижения целевых значений АД и калиемии может быть добавлен амилорид (блокатор эпителиальных натриевых каналов, ENaC), спироно-лактон или БКК.

Синдром кажущегося избытка минера-локортикоидов. Аутосомно-рецессивное наследование отсутствия или сниженной активности 11-β-гидроксистероиддегид-рогеназы 2-го типа (11β-HSD2), в результате чего кортизол действует как мощный минералокортикоид. Фермент также может ингибироваться глицирризиновой кислотой, содержащейся в солодке (лакрица) и некоторых видах жевательного табака, или карбеноксолоном, используемым для лечения стоматита. Пациенты хорошо отвечают на гипонатриевую диету и применение спиронолактона, который также предотвращает связывание с минералокортикоидным рецептором не только альдостерона, но и кортизола (рис. 2.3).

Синдром Лиддла. Клиническая картина АГ и избытка альдостерона, однако его реальный уровень низкий (как и ренина) вследствие мутации генов, кодирующих β- или γ-субъединицу ENaC (SCNN1B, SCNN1G). Наследуются по аутосомно-доминантному типу. Лечение амилоридом или триамтереном снижает АД, устраняет гипокалиемию и ацидоз. Амилорид предпочтителен из-за большего периода полувыведения, меньшего риска кристаллизации в моче с низким pH (кислой), которая в редких случаях может приводить к необратимому тубулярному повреждению.

Псевдогипоальдостеронизм II типа (синдром Гордона). Крайне редкие мутации в генах *WNK1, WNK4, KLHL3, CUL3* приводят к развитию гиперкалиемии из-за снижения

канальцевой экскреции калия, повышенной реабсорбции натрия хлорида почками через активацию Na+-Cl^--котранспортера в дистальных извитых канальцах и метаболического ацидоза с нормальной анионной разницей. Гипер-калиемия вызывает повышение альдостерона, в то время как уровень ренина обычно снижен. У части пациентов описана ги-перкальциурия. Могут наследоваться и по аутосомно-доминантному, и по рецессивному типу. Лечение заключается в диете с низким содержанием соли, назначении тиазидных диуретиков, блокирующих активность Na^+-Cl^--котранспортера.

Врожденная дисфункция коры надпочечников - это 7 форм аутосомно-рецес-сивных заболеваний, характеризующихся дефектом одного из ферментов или транспортных белков, принимающих участие в синтезе кортизола в коре надпочечников. Наиболее частая форма врожденной дисфункции коры надпочечников (90% случаев) обусловлена дефицитом фермента 21-гидроксилазы и подразделяется на классическую, сольтеряющую и неклассическую, вирильную формы. На втором месте находится гипертоническая форма врожденной дисфункции коры надпочечников - дефицит 11β-гидроксилазы вследствие мутаций гена *CYP11B* (чаще всего - R448H). Этот фермент вырабатывается в пучковой зоне коры надпочечников, отвечает за биосинтез кортизола и регулируется АКТГ по механизму отрицательной обратной связи. Остальные формы описаны лишь в виде отдельных клинических наблюдений.

АГ, которая встречается у 2/3 пациентов с дефицитом 11β-гидроксилазы, начинает проявляться в разном возрасте, чаще в детстве, может достигать как умеренной, так и тяжелой степени с развитием осложнений (ГЛЖ, ретинопатии, макроваску-лярных осложнений).

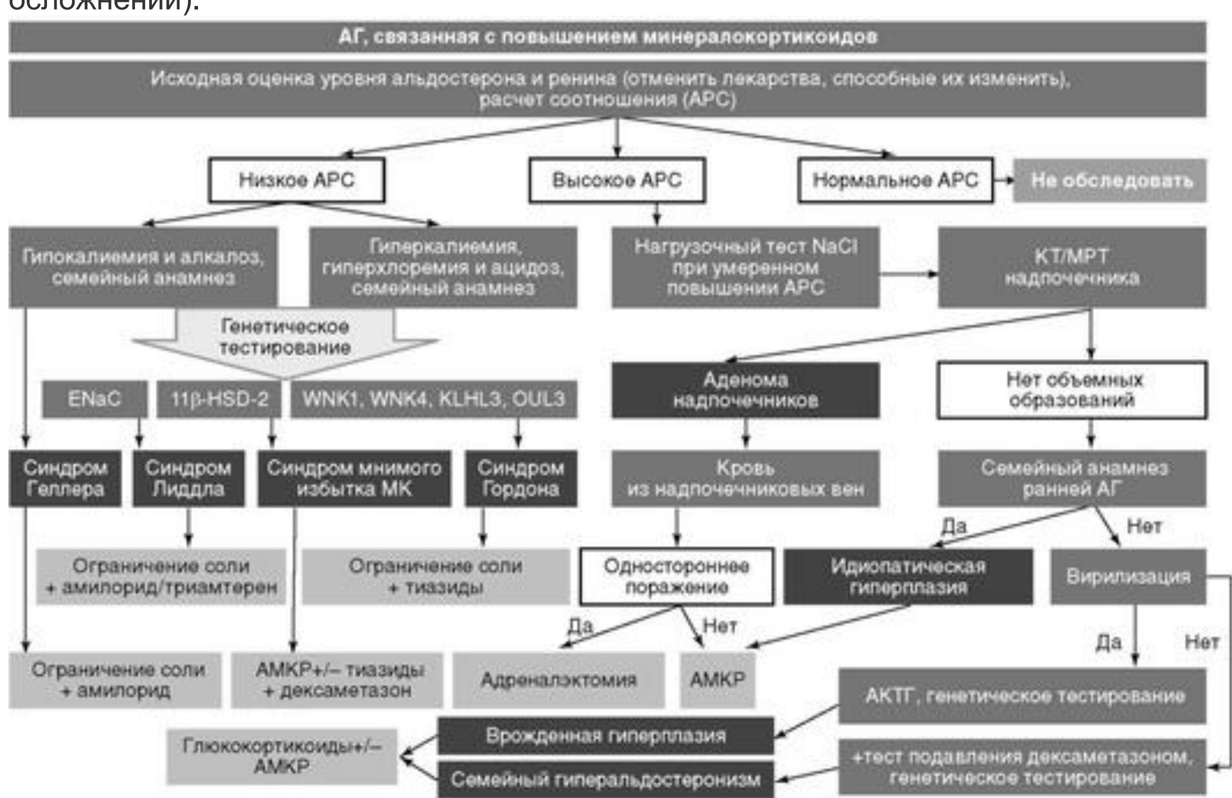


Рис. 2.3. Дифференцированный подход к ведению больных с артериальной гипертензией, связанной с повышением уровня минералокортикоидов

У пациентов с дефицитом 11β-гидрок-силазы, как и при вирильной форме 21-ги-дроксилазы, развиваются клинические признаки, связанные с действием избытка андрогенов и дефицита кортизола. Поэтому в детском возрасте нередко пациентам ошибочно устанавливается диагноз дефицита 21-гидроксилазы, тем более что уровень 17-ОН-прогестерона у них обычно повышен, как и при вирильной форме.

Заподозрить гипертоническую форму можно в случаях повышения АД у пациентов на глюкокортикоидной терапии в отсутствие признаков передозировки препаратов.

Пациенты с классической формой дефицита 11β-гидроксилазы, как и при других формах врожденной дисфункции коры надпочечников, пожизненно получают препараты ГК с целью коррекции симптомов надпочечниковой недостаточности, гиперандрогении и АГ. У детей препаратом выбора является гидрокортизон, у взрослых можно использовать и препараты длительного действия (гидрокортизон 20-40 мг/сут в 2-3 приема, преднизо-лон 5-10 мг/сут в 2 приема, дексаметазон 0,75-1,0 мг/сут на ночь, метилпреднизо-лон 4-6 мг на ночь).

Если на фоне монотерапии ГК не удается скорректировать АГ, можно дополнительно использовать антигипертензивные препараты, из которых предпочтительными являются калийсберегающие диуретики (спиронолактон 25-200 мг в день, амилорид 5-20 мг в день) в сочетании с дигидропиридиновыми БКК (амлодипин, пролонгированные формы нифедипина).

ФХЦ - опухоль мозгового слоя надпочечника, состоящая из хромаффинных клеток, продуцирующая катехоламины (адреналин, норадреналин и дофамин). *ПГ* - это опухоль, состоящая из вненад-почечниковой хромаффинной ткани симпатических паравертебральных ганглиев грудной клетки, брюшной полости и таза, самым крупным из которых является мозговой слой надпочечника, поэтому надпо-чечниковые ФХЦ являются частным случаем ПГ. ПГ, развивающиеся в парасимпатических ганглиях шеи и основания черепа вдоль языкоглоточного и блуждающего нервов, не продуцируют катехоламины.
Примерно 80-85% опухолей хромаффинной ткани являются ФХЦ, 15-20% - ПГ. Распространенность ФХЦ/ПГ среди пациентов с АГ составляет 0,2-0,6%.

Показаниями для диагностики ФХЦ являются:

■ симптомы ФХЦ/ПГ, особенно пароксизмальные (АГ, тахикардия, ГБ, профузная потливость);

■ случайно выявленное новообразование надпочечника, независимо от наличия

АГ;

■ симптомы ФХЦ/ПГ, спровоцированные медикаментозно (блокаторы β-адрено-рецепторов, симпатомиметики, бло-каторы дофаминовых Д2-рецепторов, включая некоторые противорвотные препараты и нейролептики, опиоиды, ингибиторы МАО, ингибиторы обратного захвата норадреналина и серотонина, ГК, АКТГ, глюкагон, миорелаксанты) или при повышении давления в брюшной полости (пальпация, мочеиспускание, дефекация);

■ отягощенный семейный анамнез;

■ ФХЦ/ПГ, диагностированная и леченая ранее;

■ наличие любых компонентов наследственных синдромов, ассоциированных с ФХЦ/ПГ (множественной эндокринной неоплазии 2А и 2Б, болезни фон Гиппеля-Линдау, нейрофиброматоза I типа).

В качестве метода первичной диагностики ФХЦ/ПГ рекомендовано определение свободных метанефринов плазмы или фракционированных метанефринов суточной мочи. Измерение катехоламинов мочи и ванилилминдалевой кислоты компрометировало себя множеством ложноотрицательных результатов, тогда как анализ метанефринов мочи более точен. Нет доказательств преимущества исследования разовой мочи в отличие от исследования стандартной суточной мочи. Для подтверждения полноты суточного сбора необходимо определение креатинина

мочи. Забор крови для определения уровня метанефринов рекомендовано проводить в положении лежа после пребывания в нем в течение 30 мин. Перед исследованием необходимо отменить лекарства, которые могут повлиять на уровень метанефринов (парацетамол, лабеталол, соталол, метил-допа, трициклические антидепрессанты, буспирон, феноксибензамин[р], ингибиторы МАО, симпатомиметики, кокаин, сульфа-салазин, леводопа).

Всем пациентам с положительным результатом этого теста необходимо углубленное обследование для исключения или подтверждения ФХЦ/ПГ. Методом выбора топической диагностики ФХЦ органов грудной клетки, брюшной полости и малого таза является КТ, обладающая лучшим пространственным разрешением и цифровой информацией о плотности опухоли на всех фазах исследования при сравнении с МРТ. МРТ используется для поиска параганглиом головы и шеи, а также при строгом индивидуальном ограничении лучевой нагрузки.

Сцинтиграфия с ^{123}I- или ^{131}I-мета-йодбензилгуанидином показана при подозрении на метастатическое поражение, вненадпочечниковую (за исключением ФХЦ/ПГ головы и шеи) или рецидивирующую ФХЦ/ПГ. Есть перспективы терапевтического использования ^{131}I-мета-йодбензилгуанидина. Позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F-фтордезоксиглюкозой в сочетании с КТ обладает большей чувствительностью при метастатической ФХЦ/ПГ по сравнению со сцинтиграфией с ^{123}I-мета-йодбензилгуанидином.

Всем пациентам с ФХЦ/ПГ надо рассмотреть вопрос о проведении генетического обследования, которое должно основываться на конкретных фенотипических признаках заболевания и данных семейного анамнеза.

Злокачественность ФХЦ определяют не по обычным морфологическим и иммуногистохимическим критериям, а по наличию метастазов в нехромаффинной ткани. При мутациях в гене, кодирующем субъединицу В сукцинатдегидрогеназы (SDH-B), ФХЦ/ПГ имеет злокачественный характер более чем в 40% наблюдений. Для постановки диагноза злокачественной ФХЦ/ПГ необходимо наличие метастатического поражения паренхиматозных органов или костей. При злокачественной ФХЦ/ПГ симптомы гормональной гиперпродукции должны быть купированы блокаторами адренергиче-ских рецепторов или ингибиторами тирозинкиназы (α-метилпаратирозином). Для воздействия на опухолевый рост при злокачественной ФХЦ/ПГ необходимо рассмотреть возможность хирургического лечения, радиотаргетной терапии, при костных метастазах - дистанционной лучевой терапии.

Пациентам с надпочечниковой ФХЦ необходимо проводить лапароскопическую адреналэктомию. Для больших (более 8 см) и инвазивных опухолей предпочтителен открытый доступ во избежание повреждения капсулы опухоли и ее диссеминирования. Эндоскопическое удаление вненад-почечниковых ФХЦ/ПГ рекомендуется только в специализированных ведущих хирургических центрах, исключительно для неинвазивных ПГ малого размера.

Во время предоперационной подготовки пациентам с ФХЦ/ПГ (кроме гормонально-неактивных опухолей головы и шеи) назначают α-адреноблокаторы (доксазозин 2-32 мг/сут за 10-14 дней до операции). При сохранении АГ добавляют пролонгированный нифедипин (30-60 мг/ сут) или амлодипин (5-10 мг/сут). Если сохраняется необходимость в усилении антигипертензивной терапии, через 3 дня после назначения α-блокаторов к лечению в качестве препаратов третьего ряда могут быть добавлены β-АБ (пропранолол 20-40 мг 3 р/сут, атенолол 25-50 мг/сут). Если последовательность блокирования адренорецепторов будет нарушена, высока вероятность клинического ухудшения и потери контроля над гемодинамикой, связанная с тем, что все секретированные ка-техоламины будут воздействовать на неза-блокированные α-адренорецепторы. Этим же объясняется парадоксальное

действие ББ при гипертонических кризах у больных с ФХЦ и необходимость предварительного введения в такой ситуации α-блокаторов (фентоламин 5 мг в/в болюсно, при необходимости введение повторяют каждые 0 мин до нормализации АД).

Не существует доказательств предпочтительного применения селективных β- (и α-) адреноблокаторов над неселективными. Метирозин[p] (α-метилпаратирозин) подавляет синтез катехоламинов и может быть применен в комбинации с α-адрено-блокаторами на небольшой период времени перед операцией. Также некоторыми специалистами отмечена эффективность внутривенного введения в течение 5 ч феноксибензамина[p] на протяжении 3 дней перед операцией.

Некоторые специалисты считают, что пациентам с нормальным АД могут не назначаться $α_1$-адреноблокаторы. Тем не менее таким пациентам настоятельно рекомендуется назначение α-адрено-блокаторов для предотвращения непредсказуемого подъема АД в ходе операции.

Критериями эффективности предоперационной подготовки являются: нормализация уровня АД, достижение целевой ЧСС, ликвидация индуцированной избытком катехоламинов гиповолемии.

Отсутствуют доказательства необходимости назначения диеты с высоким содержанием натрия и приема повышенного количества жидкости, однако такой подход может предотвращать снижение объема циркулирующей крови, развитие ортостатической гипотензии перед операцией и снижает риск значительной АГ после удаления опухоли. Внутривенное введение изотонического раствора натрия хлорида (1-2 л) также эффективно, особенно вечером накануне операции. Доказано, что применение только α-адреноблокаторов предотвращает потерю объема крови у 60% пациентов. Необходимо с осторожностью назначать водную нагрузку пациентам с ХСН и ХПН.

Оптимальный уровень АД должен составлять менее 130/80 мм рт.ст. в положении сидя и более 90 мм рт.ст. для САД в положении стоя при частоте пульса 6070 в минуту сидя для взрослых пациентов. Определение целевых гемодинамических значений необходимо проводить в соответствии с возрастом и наличием ССЗ у пациента.

Для пациентов с *СД* характерны маскированная АГ и недостаточное ночное снижение АД. При выборе антигипер-тензивной терапии необходимо помнить о возможности развития выраженной постуральной гипотензии, характерной для пациентов с СД вследствие автономной нейропатии.

В руководстве ESC начинать медикаментозное лечение рекомендуется при значении офисного АД >140/90 мм рт.ст. Американские эксперты считают, что больные с СД, относящиеся к категории как минимум высокого, а при наличии ПОМ - очень высокого риска, должны начинать терапию при АД >130 и/ или 80 мм рт.ст. Одновременно с мероприятиями по изменению образа жизни следует начинать терапию с комбинации двух препаратов, обычно ИАПФ/АРАII (с целью затормозить прогрессию почечной дисфункции и выраженность альбуминурии) с БКК или тиазидными/тиазидоподобными диуретиками. Комбинация ИАПФ и АРАII противопоказана из-за увеличения риска нежелательных явлений со стороны почек.

Европейские эксперты в качестве первого целевого уровня АД при СД считают <140/80 мм рт.ст., а в дальнейшем рекомендуют стремиться к значениям САД 130 мм рт.ст. и даже, при условии хорошей переносимости лечения, ниже. Однако следует избегать снижения САД <120 мм рт.ст. Американские рекомендации советуют у больных с СД достигать АД<130/80 мм рт.ст., не определяя нижнюю границу целевого диапазона.

Некоторые противодиабетические препараты (селективные ингибиторы натрийглюкозного котранспортера 2) способны снижать офисное и амбулаторное АД на несколько миллиметров ртутного столба, и этот эффект сохраняется даже на фоне применения антигипертензивных средств, что может помочь улучшить контроль над АГ, добиться которого у больных с СД гораздо сложнее, чем без этого заболевания.

Лечение *коарктации аорты* обычно хирургическое и проводится в детстве. Сохраняющаяся продолжительное время АГ способствует изменению чувствительности барорецепторов дуги аорты и ее ветвей у пациентов после коррекции этого врожденного порока, а также развитию более злокачественной АГ, поэтому в раннем послеоперационном периоде всем пациентам назначают ИАПФ. После операции АГ развивается чаще (до 50%) у пациентов с пластикой аорты синтетической заплатой, в последнее время предпочтение отдается вариантам аортопластики, исключающим применение чужеродных материалов. На сегодняшний день остается неясным, необходимо ли назначать лекарственную терапию детям с повышением АД в ответ на физическую нагрузку, какая группа антигипертензивных препаратов обладает преимуществами в отношении не только снижения АД, но и воздействия на жесткость сосудистой стенки и массу ЛЖ, которым придается большое значение.

У небольшого числа больных диагноз коарктации аорты устанавливается в более взрослом возрасте и сопровождается выраженной АГ с развитием гипертрофии и диастолической дисфункции ЛЖ, а также коллатерального кровообращения ниже места коарктации. Клинических исследований для оценки оптимальной терапевтической стратегии у таких больных не проводилось, поэтому фармакотерапия АГ должна соответствовать общим рекомендациям.

Несмотря на выделение весьма специфичных фенотипов больных с АГ и *ожирением и/или обструктивным апноэ сна,* особых подходов к антигипертен-зивному лечению для таких пациентов не разработано. Для них справедливы общие рекомендации по изменению образа жизни, направленные на снижение калоража пищи и увеличение физической активности. К сожалению, чем более актуальны для больного эти рекомендации, тем обычно ниже вероятность того, что он будет их соблюдать. Роль врача в этом случае заключается в поддержании приверженности к выполнению немедикаментозных рекомендаций на приемлемом уровне. Закономерно, что при наличии этих коморбидностей АГ течет тяжелее, труднее поддается медикаментозному контролю, достижение которого без нормализации или снижения веса маловероятно.

Таблица 2.10. Вещества, использование которых может вызывать артериальную гипертензию, и способы ее коррекции

Вещество	Возможные пути коррекции
НПВП	Исключить системное употребление по возможности. Рассмотреть возможность использования анальгетиков (например, трамадол, парацетамол) в зависимости от состояния и риска
ГК. • Системные ГК (преднизолон, метилпреднизо-лон, преднизон, гидрокортизон, дексаметазон, флудрокортизон). • АКТГ. • Минералокортикоиды. • Анаболические стероиды	Исключить или ограничить применение при возможности. Использовать альтернативные формы применения (например, ингаляционные, местные формы), если это возможно

Симпатомиметики	Назальные деконгестанты (например, фенилэфрин и нафазолин) применять 5-7-дневными курсами (исключить длительный прием), не использовать при тяжелом течении АГ либо неконтролируемой АГ. Рассмотреть возможность альтернативной терапии [например, солевые растворы, назальные ГК, антигистаминные препараты (АГП)]
Оральные контрацептивы, особенно эстрогенсодержащие	Использовать минимальные дозировки (например, 20-30 мкг этинилэстрадиола) либо прогестеронсодержащие препараты, а также другие методы предохранения (барьерные методы, внутриматочная контрацепция). Не назначать женщинам с неконтролируемой АГ
Вещество	Возможные пути коррекции
Антидепрессанты (ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина - венлафаксин, ингибиторы МАО, трициклические антидепрессанты)	Применение альтернативных препаратов в зависимости от состояния. Ограничение тираминсодержащих продуктов во время применения ингибиторов МАО
Атипичные нейролептики (например, клозапин, оланзапин)	Прекратить либо ограничить потребление по возможности. Рекомендована модификация образа жизни. Рассмотреть возможность применения других антипсихотиков, не влияющих на риск развития СД, дислипидемии, ожирения (например, арипипразол, зипрасидон)
Бикарбонат натрия в качестве антацида	Заменить на невсасываемый антацид
Иммуносупрессанты: циклоспорин, в меньшей степени - такролимус, еще меньше - рапами-цин[р]	Усиление антигипертензивной терапии
Антиангиогенные противоопухолевые препараты: ингибиторы эндотелиального сосудистого фактора роста (анти-VEGF - бевацизумаб), ингибиторы тирозинкиназы (например, сунитиниб, сорафениб)	
Эпоэтин бета, буспирон, карбамазепин, соли лития (особенно хлорид), кетамин, десфлюран[р], бромо-криптин, метоклопрамид. Олово, ртуть, таллий и другие тяжелые металлы	
Алкоголь	Употребление <30 г этанола в день (примерно две порции) не связано с повышением АД. Большие количества дозозависимо повышают АД и у нормотоников, и у больных АГ (при этом может наблюдаться бифазный эффект: в первые 4 ч АД снижается, через 10-15 ч - повышается)
Кофеин	Ограничение общего потребления кофеина до <300 мг/сут. Исключить у пациентов с неконтролируемой АГ. Употребление кофе пациентами с АГ может вызывать повышение АД (гипертонический криз); однако длительное его использование не связано с увеличением АД или частоты сердечнососудистых событий
Никотин (реже - его отмена) Стимуляторы: кокаин (и его отмена), амфетамины (например, амфетамин, метилфенидат[р], дексметилфенидат[р], декстроамфетамин[р]). Обычно острое повышение АД, а не хроническая АГ Препараты для снижения массы тела (аноректи-ки - сибутрамин, фенилпропаноламин) Хлорид натрия (поваренная соль) Пищевые продукты, содержащие тирамин или ингибиторы МАО Лакрица при хроническом избыточном применении Эрготамин, зверобой, хвойник китайский (Ma Huang)	Прекращение употребления либо снижение дозировки

Несмотря на хороший эффект вентиляционной поддержки при ночном апноэ (CPAP-терапия) в отношении показателей вентиляции, роль этих недешевых и не всегда удобных для пациента методов в лечении АГ остается весьма скромной.

Заподозрить связь повышения АД с приемом какого-либо вещества можно в следующих случаях: потеря контроля над ранее хорошо поддававшейся лечению АГ, наличие сопутствующих заболеваний (особенно остеоартроза), биохимические свидетельства (например, повышение уровня калия или креатинина при использовании НПВП), атипичное течение АГ (выраженное, но транзиторное повышение АД у молодого пациента, сопровождаемое болями в груди и изменениями на ЭКГ при использовании кокаина).
В табл. 2.10 представлен перечень веществ, способных вызвать повышение АД, а также способы устранения гипертензии. Механизмы развития АГ разнообразны: влияние на баланс натрия, повышение симпатических и торможение парасимпатических стимулов, изменение секреции, высвобождения или эффективности вазоактивных гормонов, их влияния на эндотелий или гладкую мускулатуру сосудов.

Наиболее часто принимаемыми пациентами с АГ сопутствующими препаратами являются НПВП. Обычно увеличение АД сопровождается задержкой жидкости (отеки, увеличение веса), что связывают с уменьшением выработки натрийуретических простагландинов (Е2), задержкой соли и ослаблением их вазодилатирующих эффектов. Кроме того, НПВП способны оказывать антагонистический эффект в отношении действия антигипертензивных препаратов.

В зависимости от типа, влияние НПВП на АД выражено по-разному. Наиболее изучено негативное воздействие индоме-тацина. Ацетилсалициловая кислота, напротив, не повышает АД. При сопоставлении эффектов целекоксиба, рофекоксиба и напроксена в эквивалентных дозах у больных с СД и остеоартрозом, получавших антигипертензивную терапию ИАПФ/ АРА2, в двойном слепом РИ оказалось, что значимое увеличение среднесуточного АД отмечено только в группе рофекокси-ба. Поскольку возраст и избыточный вес являются общими для СД и остеоартроза факторами риска, исследования влияния НПВП на АД особенно актуальны в такой популяции.

Комбинированные пероральные контрацептивные препараты, содержащие эстрогены и прогестины, могут приводить к небольшому, но значимому повышению АД и развитию АГ приблизительно у 5% пациенток. АД обычно быстро снижается после прекращения приема этих препаратов; соответственно, необходимо следить за уровнем АД до и во время их приема. Повышение АД, по-видимому, связано с содержанием в препаратах эстрогенов, оно реже повышается при приеме средств, содержащих только прогестин. При назначении оральных контрацептивов следует оценивать риски и преимущества у конкретной пациентки, учитывая наличие сопутствующих факторов сердечно-сосудистого риска (особенно курения). Контрацептивные препараты не рекомендуются при наличии повышенного АД, в таких случаях следует назначать другие методы контрацепции. Отмена комбинированных контрацептивных средств может улучшить контроль над существующей АГ.
Убедительных доказательств того, что эстрогены, содержащиеся в препаратах для гормональной заместительной терапии после менопаузы, приводят к существенному повышению АД у здоровых пациенток или к ухудшению течения существующей АГ, нет. Такая терапия не противопоказана женщинам с АГ при условии эффективной антигипертен-зивной терапии. При этом гормональная заместительная терапия и селективные модуляторы рецепторов к эстрогенам не снижают риск ССЗ.

Это обусловлено прессорным эффектом двух групп широко используемых противоопухолевых препаратов, ингибиторов фактора роста эндотелия сосудов (бевацизумаб, сорафениб, сунитиниб и пазопаниб) и ингибиторов протеасом (карфилзомиб). Первая группа препаратов ингибирует образование оксида азота в стенке сосудов, а вторая - способствует уменьшению вазодилатации в ответ на действие ацетилхолина, что ведет к вазоконстрикции и вазоспазму. Повышение АД выявлялось почти у трети пациентов, получающих терапию этими противоопухолевыми препаратами. Этот эффект часто наблюдается в течение первого месяца после начала лечения, что дает основания подозревать побочное действие препарата. В течение первого цикла терапии этими лекарствами и каждые 2-3 нед в дальнейшем следует контролировать офисное АД еженедельно. После завершения первого цикла лечения, при условии стабильных значений АД, его следует измерять во время рутинных посещений врача или с помощью домашних измерений. В случае развития АГ (≥140/90 мм рт.ст.) или повышения ДАД на ≥20 мм рт.ст. от исходного уровня, необходимо начать или оптимизировать антигипертензивную терапию, предпочтение следует отдавать блокаторам РАС и БКК, при этом нередко потребуется их комбинация. Среди БКК следует выбирать дигидропиридины, поскольку дилтиазем и верапамил блокируют изофермент CYP3A4, принимающий участие в метаболизме сора-фениба, что ведет к повышению уровня препарата в крови и развитию токсического эффекта. Хотя противоопухолевая терапия (ПОТ) имеет очевидный приоритет, следует рассмотреть возможность ее прерывания в случаях чрезмерно высоких показателей АД, несмотря на многокомпонентную терапию, при наличии симптомов, обусловленных АГ, или при развитии состояния, требующего немедленного снижения АД.

Не только назначение, но и отмена препаратов способны привести к повышению АД. Так, например, хорошо известно о синдроме отмены ББ, который может проявиться АГ, или о возврате гипертензии после окончания действия клонидина («гемитоновый криз»).

Литература

1. Артериальная гипертония у взрослых. Клинические рекомендации РМОАГ, 2016. http://cr.rosminzdrav.ru/#!/ schema/687

2. Williams B., Mancia G., Spiering W., Agabiti Rosei E., Azizi M., Burnier M., Clement D.L., Coca A., de Simone G., Dominiczak A., Kah-an T., Mahfoud F., Redon J., Ruilope L., Zanchetti A., Kerins M., Kjeldsen S.E., Kreutz R., Laurent S., Lip G.Y.H., McMa-nus R., Narkiewicz K., Ruschitzka F., Schmieder R.E., Shlyakhto E., Tsioufis C., Aboy-ans V., Desormais I., ESC Scientific Document Group. 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension // Eur Heart J. 2018. Vol. 10. P. 1-98.

3. Whelton P.K., Carey R.M., Aronow W.S., Casey D.E. Jr, Collins K.J., Dennison Himmelfarb C., DePalma S.M., Gidding S., Jamerson K.A., Jones D.W., MacLaugh-lin E.J., Muntner P., Ovbiagele B., Smith S.C. Jr, Spencer C.C., Stafford R.S., Taler S.J., Thomas R.J., Williams K.A. Sr, Williamson J.D., Wright J.T. Jr. 2017 ACC/

AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/ APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults // Circulation. 2018. Vol. 138, N 17. P. e484-594.

4. National High Blood Pressure Education Program. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Bethesda (MD): National Heart, Lung, and Blood Institute (US); 2004 Aug. Identifiable Causes of Hypertension. Available from: https://www.ncbi.nlm. nih.gov/books/NBK9624/

5. Krakoff L.R. Identifiable hypertension: a new spectrum // J Clin Hypertens (Greenwich). 2013 Oct. Vol. 15, N 10. P. 705-9. doi: 10.1111/jch.12153.

6. Kaplan N.M. Change in the prevalences of identifiable hypertension // Journal of the American Society of Hypertension. 2016. Vol. 10, N 2. P. 92-94.

7. Kump K., Whalen C., Tishler P.V., et al. Assessment of the validity and utility of a sleep-symptom questionnaire // Am J. Respir Crit Care Med. 1994. Vol. 150. P. 735-41.

8. Johns M.W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale // Sleep. 1991. Vol. 14. P. 540-5.

9. Pappachan J.M., Buch H.N. Endocrine Hypertension: A Practical Approach // Adv Exp Med Biol. 2017. Vol. 956. P. 215237.

10. Berbari A.E., Mancia G. Disorders of Blood Pressure Regulation. Phenotypes, Mechanisms, Therapeutic Options. Springer International Publishing AG, 2018.

11. Смирнов А.В., Шилов Е.М., Добронравов В.А., Каюков И.Г., Бобкова И.Н., Швецов М.Ю., Цыгин А.Н., Шутов А.М. Хроническая болезнь почек: основные принципы скрининга, диагностики, профилактики и подходы к лечению. Национальные рекомендации. СПБ, 2012. ISBN 978-5-93356-129-3.

12. Смирнов А.В., Добронравов В.А., Киси-на А.А., Румянцев А.Ш., Каюков И.Г. Клиническая диагностика и лечение поликистозной болезни почек. Проект клинических рекомендаций НИИ нефрологии Первого Санкт-Петербургского государственного медицинского университета им. акад. И.П. Павлова, 2013.

13. Шилов Е.М., Батюшин М.М. Клинические рекомендации по диагностике и лечению реноваскулярной гипертензии и ишемической болезни почек. Ассоциация нефрологов, Научное общество нефрологов России, 2015.

14. Мельниченко Г.А., Платонова Н.М., Бель-цевич Д.Г., Юкина М.Ю., Молашен-ко Н.В., Трошина Е.А. Первичный гипе-ральдостеронизм: диагностика и лечение. Новый взгляд на проблему. По материалам Проекта клинических рекомендаций Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению первичного гиперальдостерониз-ма // Consilium Medicum. 2017. Т. 19, № 4. С. 75-85.

15. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов. Диагностика и лечебно-профилактические мероприятия при врожденной дисфункции коры надпочечников у пациентов во взрослом возрасте.

16. Клинические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов по диагностике и лечению феохромоцитомы/ параганглиомы. М., 2015.

17. Сойнов И.А., Архипов А.Н., Куля-бин Ю.Ю., Горбатых Ю.Н., Корнилов И.А., Омельченко А.Ю., Богачев-Про-кофьев А.В. Артериальная гипертензия у детей после коррекции коарктации аорты: проблемы диагностики и лечения. Патология кровообращения и кардиохирургия. 2018. Т. 22, № 4. С. 21-34.

Дифференцированный подход к терапии гипертонических кризов

Гипертонический криз - это остро возникшее повышение АД, сопровождающееся появлением или усугублением клинических симптомов и требующее быстрого контролируемого снижения АД для предупреждения ПОМ. Гипертонический криз развивается при САД >180 мм рт.ст. и/или ДАД >120 мм рт.ст., однако возможно развитие данного неотложного состояния и при невыраженном повышении АД.

Этиология и патогенез

Возникновению гипертонического криза способствуют:

1) отсутствие постоянного медикаментозного контроля за уровнем АД;

2) использование недостаточных доз гипотензивных препаратов;

3) использование монотерапии в тех случаях, когда показана комбинированная терапия;

4) использование нерациональных комбинаций препаратов;

5) отсутствие влияния на факторы риска.

В патогенезе гипертонического криза выделяют сосудистый и кардиальный механизмы.

Сосудистый связан с повышением общего периферического сопротивления в результате увеличения вазомоторного (нейрогуморальные влияния) и базального (задержка натрия) тонуса артериол. *Кардиальный* - при увеличении сердечного выброса в ответ на повышение ЧСС, объема циркулирующей крови, сократимости миокарда и увеличения фракции изгнания.

Классификация

Классификация гипертонического криза представлена в виде двух основных позиций.

I. *Неосложненный гипертонический криз,* экстренная гипертензия, нежизнеугрожающая (hypertensive urgencies). Малосимптомное повышение АД до потенциально опасных значений при отсутствии ПОМ.

II. *Осложненный гипертонический криз,* неотложная гипертензия, жизнеугрожающая гипертензия (hypertensive emergensies). Сопровождается развитием острого, клинически значимого и потенциально фатального ПОМ. Неотложной терапии требует такое

повышение АД, которое приводит к развитию следующих клинических ситуаций:

- острая гипертоническая энцефалопатия;
- ОНМК;
- ОКС;
- острая левожелудочковая недостаточность;
- расслаивающаяся аневризма аорты;
- эклампсия;
- ФХЦ;
- острая или быстропрогрессирующая почечная недостаточность.

Стратегия и тактика лечения гипертонических кризов

Для правильного оказания медицинской помощи при гипертоническом кризе необходимо:

- оценить тяжесть и остроту клинической ситуации;
- определить основные причины и механизмы повышения АД;
- определить уровень, до которого необходимо снизить АД, и время, за которое это необходимо сделать;

■ выбрать основные препараты для гипотензивной терапии и способ их применения.

Стратегия в случае неосложненного гипертонического криза - предупреждение возникновения ПОМ.

Тактика лечения:

■ в большинстве случаев госпитализация не требуется;

■ постепенное снижение АД на 15-20% уровня давления в кризе. Горизонт управления гипертоническим кризом - 12-24 ч;

■ пероральный способ введения препаратов. Стратегия в случае осложненного гипертонического криза - предотвращение прогрессирования ПОМ.

Тактические мероприятия:

■ госпитализация в профильное отделение;

■ немедленное снижение АД на 20-25% исходного в течение первых 30-120 мин, но не ниже 160/100 мм рт.ст. Далее в течение 2-6 ч уровень АД 160/100 мм рт.ст.;
■ оправдан парентеральный способ введения препаратов.

Фармакотерапия гипертонических кризов

Неосложненный гипертонический криз может быть купирован с помощью приема одного из лекарственных препаратов, начало действия которых варьирует от 5 до 60 мин после приема:

клонидин внутрь или сублингвально 0,075-0,15 мг или каптоприл внутрь или сублингвально 12,5-25,0 мг (при любом типе криза) или метопролол/карведилол внутрь

50 мг/внутрь 12,5 мг (при тахикардии) или нифедипин/амлодипин внутрь

10 мг/внутрь 5-10 мг (при гипокинетическом варианте криза) или фуросемид внутрь 40-80 мг (при признаках задержки жидкости). При осложненном гипертоническом кризе применяют лекарственные препараты, начало действия которых варьирует от 1 до 10-20 мин после введения:

натрия нитропруссид в/в инфузия 0,25-10 мкг/кг/мин (при острой левожелудочковой недостаточности) или нитроглицерин в/в инфузия

5-100 мкг/мин (при ИМ, острой левожелудочковой недостаточности)

или

лабеталол в/в болюсно 20-80 мг или в/в инфузия 0,5-2 мг/мин (все гипертонические кризы, в том числе при эклампсии, кроме острой левожелудочковой недостаточности) или

эсмолол в/в инфузия 250-500 мкг в течение 1 мин, затем 50-100 мкг/кг/мин (при расслаивающейся аневризме аорты, пароксиз-мальной наджелудочковой аритмии, ОКС) или

эналаприлат в/в в течение 5 мин 1,25 мг с увеличением дозы до 5 мг каждые 6 ч (при острой левожелудочковой недостаточности, ОНМК по ишеми-ческому типу, ОКС; противопоказан при стенозе ПА) или

магния сульфат в/в медленно 1000-2500 мг (судорожный синдром

при эклампсии, желудочковая аритмия, алкогольная интоксикация) или фуросемид в/в болюсно 40-100 мг (при острой левожелудочковой недостаточности). При оказании неотложной помощи важен правильный выбор препаратов для гипотензивной

терапии. Поскольку уровень АД зависит от объема циркулирующей крови, сократимости миокарда и общего периферического сопротивления сосудов, неотложная гипотензивная терапия должна быть направлена на все три указанных механизма регуляции АД с акцентом на ведущую причину его повышения, учитывая основное и сопутствующие заболевания, предшествующую терапию и реакцию на применение гипотензивных препаратов в прошлом.

Литература

1. Алгоритмы ведения пациента с гипертоническим кризом. Общероссийская

общественная организация содействия профилактике и лечению артериальной гипертензии «Антигипертензивная лига». СПб., 2015 (Электронный ресурс). URL: http://www.scardio.ru/content/ activities/2015/Algorythms_GK.pdf.

2. Подольская А.А., Ким З.Ф., Пальмова Л.Ю. Гипертонический криз: дифференцированный подход к терапии // Вестник современной клинической медицины. 2015. Т. 8, прил. 1. С. 142-146.

3. Потешкина Н.Г. Дифференцированный подход к терапии гипертонических кризов // Медицинский совет. 2013. № 4. С. 48-54.

4. Williams B., Mancia G., Spiering W., et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension // European Heart Journal. September 2018. Vol. 39, Issue 33. P. 3021-3104.

4. Varounis, Christos et al. Cardiovascular Hypertensive Crisis: Recent Evidence and Review of the Literature // Frontiers in cardiovascular medicine. Jan. 2017.Vol. 3, N 51.

Ишемическая болезнь сердца

Ишемическая болезнь сердца (ИБС) - патологическое состояние, характеризующееся абсолютным или относительным нарушением кровоснабжения миокарда вследствие поражения КА.

Эпидемиология

В Российской Федерации около 10 млн человек трудоспособного возраста имеют ИБС, при этом такое ее частое проявление как стабильная стенокардия выявляется у каждого третьего человека. ИБС является ведущей причиной летальности в мире: до 1,8 млн смертей отмечается ежегодно, что составляет 20% всех летальных исходов в Европейском регионе. Ожидается, что к 2020 г. ИБС станет причиной летального исхода у 11 млн человек ежегодно в мире.

Этиология и патогенез

Основной причиной возникновения ИБС является атеросклероз коронарных сосудов. Развитию атеросклероза способствуют два фактора - нарушение функции и целостности эндотелия и повышенный уровень липидов крови. При сочетании двух этих факторов в стенке КА формируется атеросклеротическая бляшка. Это приводит как к постоянному снижению кровотока, так и к невозможности дилатации сосуда в ситуациях, требующих повышенного потребления миокардом кислорода (физическая нагрузка, повышение активности симпатоадреналовой системы). В результате постоянного снижения кровотока нарушаются основные функции миокарда - сократимость, проводимость и возбудимость, что приводит к развитию ХСН и НР. Неспособность КА обеспечить адекватный кровоток в условиях повышенной потребности миокарда в кислороде приводит к развитию острой ишемии, клинически проявляющейся приступом стенокардии.

Кроме того, при длительном существовании атеросклеротической бляшки происходит процесс ее кальцификации. При нарушении целостности атеросклеротической бляшки на ее поверхности начинает формироваться тромб, что является наиболее частой причиной развития ИМ.

Более редкими причинами развития ИМ может стать спазм коронарных сосудов, не пораженных атеросклерозом, или нарушение кровоснабжения на уровне микроциркуляции.

Классификация

1. Стенокардия напряжения.

1.1. Стенокардия напряжения впервые возникшая.

1.2. Стабильная стенокардия напряжения [с указанием функционального класса (ФК) I-IV].

1.3. Прогрессирующая стенокардия напряжения.

1.4. Спонтанная стенокардия.

2. ИМ.

2.1. Крупноочаговый (трансмуральный) - первичный, повторный (дата).

2.2. Мелкоочаговый - первичный, повторный.

3. Кардиосклероз постинфарктный.

4. Нарушения сердечного ритма (с указанием формы).

5. СН (с указанием формы и стадии).

6. Безболевая форма ИБС.

7. Внезапная коронарная смерть.

Клиническая картина

Симптоматика ИБС может быть разнообразной, в зависимости от того, какой клинический вариант развивается у пациента.

Могут возникать приступы болей как типичной загрудинной локализации, так и атипичного характера, НР и нарушения проводимости, проявления СН. Также возможна бессимптомная форма - безболевая ишемия.

Более подробно клиническая картина каждого варианта ИБС описана в соответствующих разделах руководства.

Диагностика

Диагноз ИБС складывается из анамнеза, физикальных данных, оценки факторов риска и инструментальной верификации ишемии миокарда.

Основные методы диагностики ишемии представлены в табл. 2.11.

Таблица 2.11. Методы диагностики ишемической болезни сердца

Методы диагностики	Результат исследования	Выявляемая патология
ЭКГ	Депрессия или подъем сегмента *ST*	Острая ишемия
	Патологический зубец *Q*	Постинфарктный кардиосклероз

ХМ-ЭКГ	Депрессия или подъем сегмента *ST*	Преходящая ишемия миокарда
	ФП, экстрасистолы, АВ-блокады	НР и нарушения проводимости
ЭхоКГ	Зоны гипокинезии	Постинфарктный кардиосклероз
	Снижение сократимости миокарда	ХСН
Велоэргометрия, тредмил	Депрессия или подъем сегмента *ST* на фоне нагрузки	Преходящая ишемия миокарда
Стресс ЭхоКГ	Зоны гипокинезии на фоне нагрузки	
Чреспищеводная электрокардиостимуляция	Депрессия или подъем сегмента *ST* при ЭКГ или зоны гипокинезии при ЭхоКГ на фоне нагрузки	
Радиоизотопное исследование	Зоны гипоперфузии	Постинфарктный кардиосклероз
	Зоны гипоперфузии на фоне нагрузки	Преходящая ишемия миокарда
Коронароангиография	Стеноз КА	Коронарный атеросклероз
Мультиспиральная компьютерная томография (МСКТ)	Стеноз КА	Коронарный атеросклероз

Дифференциальная диагностика

При симптоматике стенокардии дифференциальную диагностику проводят с заболеваниями, проявляющимися болями в грудной клетке.
У пациентов с НР или ХСН необходимо провести дифференциальную диагностику с некоронарогенными заболеваниями миокарда, патологией ЩЖ, анемиями. Более подробно этот материал представлен в соответствующих главах данного руководства.

Лечение

Немедикаментозная терапия

Диетические рекомендации.

1. Увеличение в рационе продуктов, содержащих ненасыщенные жирные кислоты (растительные масла, морская рыба).

2. Увеличение объема грубой клетчатки.

3. Увеличение продуктов, содержащих йод (продукты моря).

4. Снижение уровня животных жиров и легкоусвояемых углеводов.

Оптимизация физической активности.

Регулярные динамические нагрузки в соответствии с ФК стенокардии или ХСН.

Медикаментозная терапия

Лекарственная терапия пациента с ИБС складывается из двух основных направлений.

1. Терапия, улучшающая прогноз.

2. Симптоматическая терапия. *Прогностическая терапия должна*

быть назначена всем пациентам с ИБС при отсутствии противопоказаний.

Симптоматическая терапия назначается только при наличии клинических проявлений стенокардии, НР или ХСН.

Основные принципы медикаментозной профилактики прогрессирования ИБС.

1. Предотвращение тромбообразования.

2. Замедление прогрессирования атеросклероза.

3. Кардиопротективное воздействие.

К препаратам, улучшающим прогноз пациента с ИБС, относятся:

■ антиагреганты;

■ холестеринснижающие средства;

■ блокаторы РААС. Антитромбоцитарные препараты (антиагреганты) должны быть назначены *всем пациентам с ИБС* при отсутствии противопоказаний.

Общие противопоказания к приему антиагрегантов.

■ Геморрагический синдром.

■ Беременность, лактация.

В табл. 2.12 указаны антитромбоцитар-ные препараты, механизм их действия и противопоказания к применению.

Таблица 2.12. Антиагреганты

Препарат	Механизм действия	Противопоказания к применению
Ацетилсалициловая кислота	Ингибирование ЦОГ и синтеза тромбоцитарного тромбоксана А2	Аспириновая БА. ЯБ желудка и двенадцатиперстной кишки
Клопидогрел	Ингибирование связывания АДФ с рецепторами тромбоцитов и активация комплекса GPIIb/IIIa	Тяжелая печеночная недостаточность
Прасугрел	Селективный антагонист P2Y12-рецепторов АДФ	Тяжелая печеночная недостаточность
Тикагрелор	Селективный антагонист P2Y12-рецепторов АДФ	Тяжелая печеночная недостаточность. Совместный прием сильных ингибиторов CYP3A4 (кларитромицин, кетоконазол)

Препаратом выбора является ацетилсалициловая кислота. Препараты ацетилсалициловой кислоты, применяемые в качестве антиагреганта, выпускаются в кишечнорастворимой форме, что снижает риск ульцерогенного действия препарата. При противопоказаниях к применению ацетилсалициловой кислоты назначают клопидогрел. Препараты должны приниматься ежедневно, в одно и то же время.

Перерывы в лечении, курсовой прием, уменьшение дозы недопустимы!

Тикагрелор и прасугрел применяют в составе двойной антиагрегантной терапии в сочетании с ацетилсалициловой кислотой.

Двойная антиагрегантная терапия: ацетилсалициловая кислота + клопидогрел (тикагрелор, прасугрел) назначается в течение 1 года после коронароангиопластики. Через год переходят на прием одного из препаратов, чаще всего, ацетилсалициловой кислоты.

При необходимости постоянного применения антикоагулянтов (фибрилляция предсердий, тромбоэмболические осложнения в анамнезе) антиагрегантную терапию не назначают. Только в первый год после коронароангиопластики рекомендована тройная терапия (антикоагулянт и 2 антиагреганта). При этом необходимо

тщательное наблюдение за пациентом, чтобы не пропустить симптоматики геморрагического синдрома.

Холестеринснижающая терапия назначается всем пациентам с ИБС, если показатели липидного обмена выше целевого уровня, и всем пациентам, перенесшим ИМ, независимо от уровня ХС и ЛПНП.

Блокаторы РААС (ИАПФ, АРАII) назначаются пациентам с ИБС при наличии у них сопутствующих заболеваний: АГ, СД, ХСН, ХБП 1-3-й стадии.

Осложнения и побочные эффекты

Основным побочным действием анти-агрегантной терапии являются кровотечения различной локализации. Однако данные нежелательные явления возникают, как правило, при наличии факторов риска кровотечений (язвенные дефекты, варикозно расширенные вены, тромбо-цитопатии и т.п.). При наличии подобных патологий необходимо тщательно взвесить соотношение польза/риск для данного конкретного пациента. Возможные побочные эффекты каждого препарата из класса антиагрегантов представлены в табл. 2.13.

Таблица 2.13. Побочные эффекты антиагрегантов

Препарат	Побочные эффекты
Ацетилсалициловая кислота	Боль в эпигастрии, диарея, ульцерогенное действие, головокружение, шум в ушах
Клопидогрел	Диспепсия, абдоминальные боли, диарея
Прасугрел	Кожная сыпь, анемия
Тикагрелор	Одышка, головная боль

Стенокардия

Стенокардия - это клинический синдром, характеризующийся наличием ангинозных приступов, возникающих вследствие развития ишемии миокарда.

Этиология и патогенез

В основе развития стенокардии лежит атеросклероз коронарных сосудов. Склерозированные сосуды не способны дилатироваться в тех ситуациях, когда необходимо увеличить доставку кислорода к клеткам миокарда. Поэтому при повышении потребности миокарда в кислороде (тахикардия, вызванная физической нагрузкой или активацией симпатической системы) возникает ишемия участка миокарда, который кровос-набжается пораженной артерией. Ишемия миокарда клинически проявляется болевыми ощущениями. Данный механизм ишемии характерен для наиболее распространенной формы стенокардии - стабильной стенокардии напряжения.

Более редкими вариантами являются вазоспастическая и микроваскулярная стенокардия. При этих патологиях происходит развитие ишемии миокарда на фоне интактных коронарных сосудов. Вазоспастическая стенокардия (спонтанная, вариантная, Принцметала) возникает из-за спазма коронарных сосудов, обусловленного гиперреактивностью мышечных клеток КА и эндотелиальной дисфункцией. Причиной микроваскулярной стенокардии является дисфункция эндотелия сосудов микроциркуляторного русла.

Классификация

В МКБ-10 стенокардия имеет код I20.

I20.0 Нестабильная стенокардия.

К нестабильной стенокардии относится впервые возникшая и прогрессирующая. Также в эту рубрику включен и ОКС.

Диагноз впервые возникшей и прогрессирующей стенокардии выставляется в течение 1 мес с начала появления симптоматики.

I20.1 Стенокардия с документально подтвержденным спазмом (вариантная, спонтанная, Принцметала).

I20.8 Другие формы стенокардии. К этой рубрике относится стабильная стенокардия напряжения 4 ФК.
ФК I - стенокардия возникает только при значительной физической нагрузке (бег, быстрый подъем по лестнице, ношение тяжестей).

ФК II - небольшое снижение физической активности. Стенокардия возникает при быстрой ходьбе или умеренной физической нагрузке.

ФК III - выраженное снижение физической активности. Стенокардия возникает при ходьбе в обычном темпе на небольшие расстояния, небольшой бытовой нагрузке.

ФК IV - невозможность любой физической активности без возникновения боли или дискомфорта. Приступы стенокардии могут возникать в покое.

I20.9 Стенокардия неуточненная.

Этот диагноз является предварительным и выставляется при наличии клинической картины стенокардии, не подтвержденной инструментально.

Клиническая картина

Типичный приступ стенокардии характеризуется следующими признаками.

1. Боль локализуется за грудиной или в левой половине грудной клетки.

2. Боль иррадиирует в левую руку, нижнюю челюсть, левую лопатку.

3. Боль давящая, сжимающая, жгучая.

4. Продолжительность приступа не более 15 мин, как правило, 2-5 мин.

5. Боль возникает при физической нагрузке, психоэмоциональном возбуждении, выходе на холодный воздух, после обильной еды.

6. Боль проходит в покое (после прекращения воздействия провоцирующего фактора), быстро исчезает при приеме нитроглицерина.

Реже наблюдается атипичная картина стенокардии, что значительно затрудняет постановку диагноза.

Стенокардитическая боль может иметь нехарактерную локализацию и ощущаться больным в правой половине грудной клетки, эпигастрии, левом подреберье, спине, плече, кисти, челюсти и т.д. Также приступ стенокардии может протекать без боли, а с так называемыми эквивалентами стенокардии. К ним относятся приступы одышки, НР, головокружения.

Диагностика

Диагноз стенокардии основывается на данных анамнеза (характер болевого приступа, условия возникновения и купирования) и результатах инструментального обследования. Основным диагностическим признаком ишемии миокарда является депрессия или подъем сегмента *ST* на ЭКГ в момент возникновения ишемии. Возникновение ишемии можно зафиксировать с помощью холтеровского мониторирова-ния ЭКГ. Вторым направлением диагностики являются

провокационные пробы. Ишемию миокарда можно вызвать с применением физических нагрузок (велоэргометрия, тредмил) или чреспищеводной электростимуляции. Помимо ЭКГ, эпизоды ишемии миокарда можно зарегистрировать с помощью стресс-ЭхоКГ. В момент возникновения ишемии при УЗИ определяются зоны гипокинезии миокарда.

Дифференциальная диагностика

Стенокардию необходимо дифференцировать с заболеваниями, проявляющимися болевым синдромом в грудной клетке. Наиболее часто встречающиеся заболевания представлены в табл. 2.14.

Лечение

Немедикаментозная терапия

Диетические рекомендации.

1. Увеличение в рационе продуктов, содержащих ненасыщенные жирные кислоты (растительные масла, морская рыба).

2. Увеличение объема грубой клетчатки.

3. Увеличение продуктов, содержащих йод (продукты моря).

4. Снижение уровня животных жиров и легкоусвояемых углеводов.

Таблица 2.14. Заболевания, проявляющиеся болью в грудной клетке

Система	Заболевания
Сердечно-сосудистая	Аортальный стеноз (АС). Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП). Пролапс митрального клапана (МК). Расслоение аорты. Перикардит. Миокардит Дисгормональная кардиомиопатия (КМП)
Пищеварительная	Эзофагоспазм. Рефлюкс-эзофагит. ЯБ желудка и ДК. Заболевания желчевыводящих путей. Панкреатит
Дыхательная	ТЭЛА. Пневмония. Плеврит Пневмоторакс
Костно-мышечная	Заболевания позвоночника. Миозит. Межреберная невралгия
Нервно-психическая	Невроз. Тревожно-депрессивный синдром

Оптимизация физической активности.

Регулярные динамические нагрузки в соответствии с ФК стенокардии.

Медикаментозная терапия

Лекарственная терапия пациента со стенокардией складывается из двух основных направлений.

1. Терапия, улучшающая прогноз.

2. Симптоматическая (антиангинальная) терапия.

К прогностической терапии относятся антиагрегантные и холестеринснижаю-щие препараты. Принципы их назначения описаны в соответствующих главах нашего руководства.
Прогностическая терапия должна быть назначена всем пациентам с ИБС при отсутствии противопоказаний.

Антиишемическая терапия назначается только при наличии клинических проявлений стенокардии.

Объем медикаментозной терапии зависит от ФК стенокардии. При стенокардии I класса, то есть возникновении приступов при значительных физических нагрузках, нет необходимости в постоянной антиан-

гинальной терапии. Этим пациентам рекомендована терапия «по требованию» - применение короткодействующих нитратов в момент возникновения приступа или перед предполагаемой нагрузкой. При стенокардии II-IV ФК необходимо назначение плановой антиангинальной терапии.

Принципы медикаментозной терапии стенокардии.

■ Монотерапия препаратами первой линии.

■ При отсутствии эффекта - комбинация препаратов и назначение препаратов второй линии.

Антиишемические препараты, относящиеся к средствам первой и второй линий, представлены в табл. 2.15.

Антиишемическое действие лекарственных препаратов может реализовываться путем нескольких механизмов. К ним относятся:

■ снижение ЧСС;

■ венозная вазодилатация (снижение преднагрузки);

■ артериальная вазодилатация (снижение постнагрузки);

■ расслабление миокарда;

■ рационализация потребления кислорода.

Таблица 2.15. Антиишемические препараты

Препараты первой линии	Препараты второй линии
ББ БКК	Нитраты. Ивабрадин. Триметазидин. Ранолазин. Никорандил

В табл. 2.16 представлены классы анти-ангинальных препаратов, механизмы их действия и противопоказания к применению.

Выбор антиишемического препарата зависит прежде всего от состояния гемодинамики пациента - уровня АД и ЧСС. Алгоритм подбора терапии представлен в табл. 2.17.

Назначая плановую антиангинальную терапию, нужно учитывать следующие моменты.

1. При постоянном назначении нитратов достаточно быстро может развиться толерантность. Поэтому назначать их желательно на короткое время, предполагая, что за этот срок будут скорректированы провоцирующие факторы, приводящие к приступам стенокардии. При необходимости постоянного приема нитропрепаратов (в случае недостаточной эффективности других классов антиангинальных средств) нужно добиваться «безнитратного» периода. Наиболее вероятно добиться снижения концентрации препарата ночью. Поэтому нитропре-парат нужно назначать однократно с утра. Если же приступы стенокардии возникают и ночью, в отсутствие физической нагрузки, необходимо оценить параметры гемодинамики с применением СМАД и ЧСС и скорректировать имеющиеся нарушения.
2. Разные классы препаратов реализуют свой антиишемический эффект с неодинаковой скоростью.

Быстрее всего результат будет получен при применении препаратов, снижающих ЧСС и оказывающих вазодилатирующее действие. Эффект данного лечения можно оценивать через несколько дней, а нередко и в 1-е сутки применения препарата.

Никорандил может оказать частичный эффект достаточно быстро, однако полностью оценить его антиишемическое действие возможно через 3-4 нед от начала приема.

Триметазидин и ранолазин действуют не на уровне гемодинамики, а на уровне клеточного метаболизма. Поэтому их эффект нужно оценивать не ранее чем через 4 нед от начала приема, хотя у части пациентов улучшение может наступить достаточно быстро.

При неэффективности монотерапии пациенту назначается комбинация 2 антиангинальных препаратов.

Наиболее *оптимальной комбинацией* является применение:

■ дигидропиридиновых БКК + ББ.

К *возможным лекарственным комбинациям* относятся:

■ ББ + ивабрадин (под контролем ЧСС);

■ дигидропиридиновые БКК + нитраты (под контролем АД);

■ дигидропиридиновые БКК + никорандил (под контролем АД).

Триметазидин и ранолазин можно комбинировать с любым антиишемическим препаратом.

Запрещенными комбинациями являются:

■ ББ + верапамил;

■ верапамил + ивабрадин.

На рис. 2.4 представлена тактика назначения антиангинальной терапии пациенту с верифицированной стенокардией II-IV ФК.

Неотложные состояния

При возникновении приступа стенокардии применяют быстродействующие нитропрепараты. К ним относятся препараты нитроглицерина в таблетированной форме или в виде спрея и изосорбида ди-

Таблица 2.16. Классы антиангинальных препаратов

Препараты	Механизм действия	Противопоказания к применению
Препараты первой линии		
ББ		

Бисопролол. Метопролол. Небиволол	Уменьшение воздействия симпатической нервной системы на миокард. Снижение ЧСС, АД. Уменьшение потребности миокарда в кислороде	ЧСС <50 в минуту в покое. САД <100 мм рт.ст. БА. АВ-блокады 2-3-й степени. *Примечание: Высокоселективные ББ не противопоказаны при ХОБЛ, СД и синдроме Рейно*
Дигидропиридиновые БКК		
Амлодипин. Фелодипин. Лерканидипин	Артериолярное вазодилатирующее действие (снижение постнагрузки)	Беременность. Артериальная гипотензия (САД <100 мм рт.ст.). Гемодинамически значимый стеноз аорты. Декомпенсированная ХСН
Недигидропиридиновые БКК		
Верапамил	Замедление АВ-проводимости, снижение автоматизма синусового узла. Уменьшение потребности миокарда в кислороде	Брадикардия. АВ-блокады 2-3-й степени. Синдром слабости синусового узла. Синдром Wolff-Parkinson-White (WPW). Декомпенсированная ХСН
Препараты второй линии		
Изосорбида динитрат. Изосорбида мононитрат	Венозная вазодилатация, снижение преднагрузки	ГКМП. Выраженный АС. Закрытоугольная глаукома. Артериальная гипотензия (САД <100 мм рт.ст.). Применение ингибиторов фосфодиэ- стеразы-5
Ивабрадин	Блокада if-каналов синусового узла, снижение ЧСС. Уменьшение потребности миокарда в кислороде	Брадикардия. АВ-блокады 2-3-й степени. Синдром слабости синусового узла
Никорандил	Активация калиевых каналов и увеличение продукции NO. Венозная и артерио-лярная вазодилатация, снижение пред- и постнагрузки	ХСН III-IV ФК. Артериальная гипотензия (САД <100 мм рт.ст.). АВ-блокады 2-3-й степени. Выраженная анемия. Применение ингибиторов фосфодиэ- стеразы-5
Ранолазин	Ингибирование позднего тока натрия, расслабление миокарда и снижение диастолического напряжения стенки желудочков	Тяжелые заболевания печени. ХБП 4-5-й стадий
Триметазидин	Активизация метаболизма кардиоми-оцитов за счет усиления аэробного гликолиза и блокады окисления жирных кислот	Болезнь Паркинсона, симптомы паркинсонизма, тремор, синдром «беспокойных» ног ХБП 4-5-й стадии

нитрат в форме спрея. Препараты применяют сублингвально. Эффект должен наступить в течение нескольких минут. При первом приеме препарата пациент должен находиться в положении лежа или хотя бы сидя. Это необходимо, чтобы избежать развития ортостатической гипотонии. В дальнейшем, если мы убедились,

что ни-тропрепараты не снижают АД у данного пациента, их можно принимать и в вертикальном положении.
При неэффективности 1-й дозы препарата через 5 мин можно повторить прием. Если же и вторая доза оказывается неэффективной и приступ стенокардии затягивается, его расценивают как ОКС. Тактика ведения пациента с ОКС описана в соответствующей главе.

Таблица 2.17. Алгоритм лечения стенокардии в зависимости от показаний гемодинамики

Показатели гемодинамики	Препараты выбора	Возможные препараты	Противопоказанные препараты
АГ, тахикардия	Дигидропириди-новые БКК + ББ	Верапамил. Любые препараты второй линии	-
АГ, брадикардия	Дигидропириди-новые БКК	Нитраты, ранолазин, триметазидин, никорандил	ББ, верапамил, ивабрадин
Артериальная гипотония*. Тахикардия	Ивабрадин, триметазидин	Ранолазин, верапамил (под контролем АД)	ББ, дигидропиридиновые БКК, нитраты, никорандил
Артериальная гипотония*. Брадикардия	Триметазидин	Ранолазин	ББ, БКК, нитраты, никорандил, ивабрадин

* Уровнем АД, при котором противопоказаны перечисленные препараты, считается САД <100 мм рт.ст. При САД в пределах 100-120 мм рт.ст. назначение вазодилатирующих препаратов и ББ возможно, начиная с минимальных доз, с медленным титрованием под тщательным контролем АД.

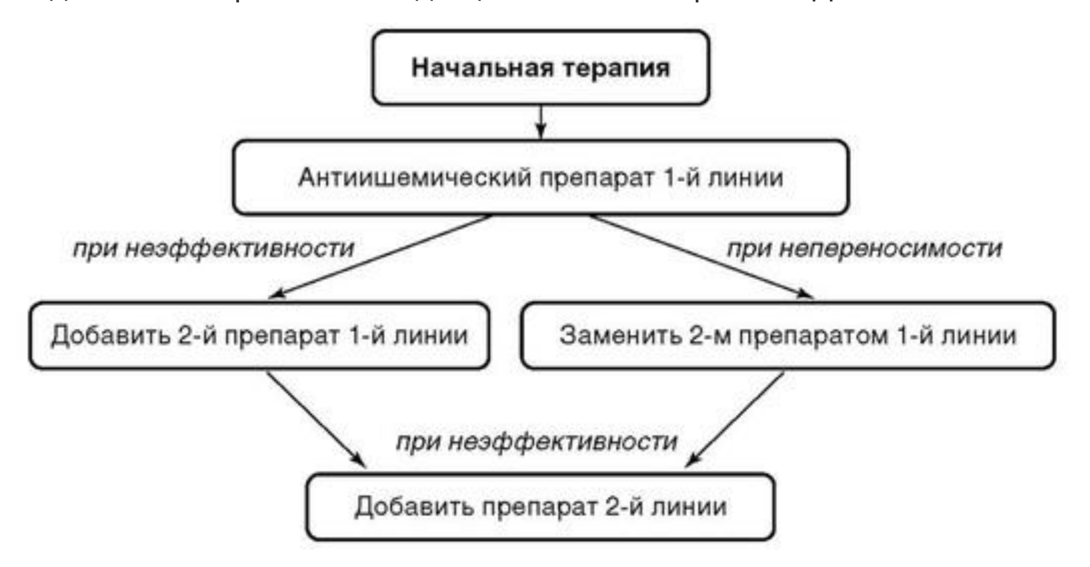


Рис. 2.4. Принципы подбора антиангинальной терапии

Осложнения и побочные эффекты

Значимых осложнений при применении антиангинальных препаратов, как правило, не наблюдается. Побочные эффекты, развивающиеся при их приеме, носят субъективный характер. Нередко их выраженность снижается при уменьшении дозы или длительном приеме ЛС. Основные побочные эффекты антиангинальной терапии представлены в табл. 2.18.

Таблица 2.18. Побочные эффекты антиишемических препаратов

Препараты	Побочные действия
Бисопролол. Метопролол. Небиволол	Слабость. Головокружение. Тошнота
Амлодипин. Фелодипин. Лерканидипин	Тахикардия. Отеки лодыжек. Приливы. Головная боль
Верапамил	Слабость. Головокружение. Тошнота. Запор
Изосорбида динитрат. Изосорбида мононитрат	Головная боль. Ортостатическая гипотония
Ивабрадин	Фотопсия. Нечеткость зрения. Головная боль
Никорандил	Тахикардия. Отеки лодыжек. Приливы. Головная боль
Ранолазин	Головокружение. Головная боль. Запор. Тошнота
Триметазидин	Боль в животе. Диарея. Головокружение. Кожная сыпь

Литература

1. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. ESC 2013 scardio.ru/content/Guidelines/

2. Карпов Ю.А., Сорокин Е.В. Стабильная ишемическая болезнь сердца. Стратегия и тактика лечения. М.: Медицинское информационное агентство, 2012. 272 с.

3. Хадзегова А.Б. Терапевтический справочник. Путеводитель врачебных назначений. Т. 1. ИБС. Стабильная стенокардия. М.: ООО «Бионика Медиа», 2014. С. 57-77.

Острый коронарный синдром на догоспитальном этапе

Острый коронарный синдром (ОКС) - диагноз, необходимый для первичной оценки и выбора на амбулаторном этапе стратегии лечения пациента с ангинозной болью.

В случае выявления на ЭКГ подъема сегмента *ST* минимум в двух последовательных отведениях диагностируется *ОКС с подъемом сегмента ST.* При отсутствии подъема сегмента *ST* на ЭКГ диагноз будет звучать как *ОКС без подъема сегмента ST.* Если в дальнейшем будет выявлено изменение кардиоспеци-фических маркеров некроза, диагноз ОКС будет изменен на диагноз *ИМ.* В противном случае остро возникшую ангинозную боль или ее эквиваленты необходимо расценивать как *нестабильную стенокардию.*

Согласно данным ESC, ОКС с подъемом сегмента *ST* встречается чаще, чем ОКС без подъема сегмента *ST.*

Клиническая картина

Типичный ангинозный приступ характеризуется загрудинной болью давящего, жгучего, сжимающего или распирающего характера с иррадиацией в левую руку, шею, нижнюю челюсть, левую лопатку или межлопаточное пространство. Ангинозный приступ в покое продолжается 20 мин и более. В типичном случае сублингвальный прием нитроглицерина не изменяет интенсивность и характер боли.

Не исключают наличие ОКС жалобы пациента на тяжесть, дискомфорт за грудиной, боль в грудной клетке другой локализации, тяжесть, дискомфорт или боль в эпигастральной области, одышку. Такие атипичные жалобы встречаются в 30% случаев, и их чаще предъявляют женщины, пациенты пожилого возраста, больные СД, ХПН или деменцией.

Ангинозный приступ может сопровождаться возбуждением, чувством страха, двигательным беспокойством, потливостью, диспепсией, гипотензией, одышкой, слабостью и даже обмороком.

Диагностика

Электрокардиография. ЭКГ в 12 отведениях должна быть зарегистрирована и проанализирована в течение первых 10 мин при малейшем подозрении на наличие ОКС у больного. Если исходная ЭКГ нормальная или результаты ее неоднозначные, то необходимо регистрировать и анализировать ЭКГ в динамике с интервалом 15-30 мин или, по крайней мере, через 3, 6, 9 и 24 ч и немедленно при рецидиве клинической картины. Наилучшим способом наблюдения является мониторирование ЭКГ.

ЭКГ-признаком ОКС с подъемом сегмента ST является подъем сегмента *ST* в двух и более смежных отведениях, измеренный в точке j:

1) у мужчин до 40 лет ≥0,25 мВ;

2) у мужчин 40 лет и старше ≥0,2 мВ;

3) у женщин ≥0,15 мВ в отведениях V_2-V_3 и/или ≥0,1 мВ в любых других отведениях. Указанные признаки справедливы при отсутствии блокады левой ножки пучка Гиса и ГЛЖ. При блокаде левой ножки пучка Гиса подозрительным в отношении ИМ является подъем сегмента *ST* в отведениях с положительной направленностью комплекса *QRS.* Впервые возникшая блокада левой ножки пучка Гиса, при сопоставлении с предыдущими записями ЭКГ, сама по себе может указывать на развитие ИМ.

Необходимо учитывать, что нормальная ЭКГ не исключает ишемию: почти 2/3 эпизодов ишемии клинически бессимптомны и не регистрируются с помощью стандартной ЭКГ покоя. Высокий, остроконечный и равнобедренный зубец *T* в двух и более смежных отведениях является одним из наиболее ранних маркеров ишемии миокарда, предшествующим подъему сегмента *ST.*

Тропонины. Тропонины T и I играют центральную роль в диагностике ИМ и стратификации риска. Результаты анализа на содержание тропонина в крови должны быть получены в течение 60 мин. По специфичности и чувствительности измерение содержания тропонинов превосходит измерение всех остальных сердечных ферментов. При этом уровень тропонина увеличивается в течение 4 ч после появления симптомов. Диагноз ИМ устанавливают, если уровень тропонина превышает 99-й перцентиль нормального диапазона. Содержание тропонина может оставаться повышенным в течение 2 нед. При ОКС без подъема сегмента *ST* уровень тропонина нормализуется через 2-3 сут.

Уровень тропонина может быть нормальным на очень ранней стадии инфаркта, в данном случае необходимо провести повторное исследование в течение 3 ч. Если анализ неинформативен, его следует повторить через 3-6 ч. Повторный анализ через 12-24 ч от начала ангинозного приступа целесообразен, если причины ОКС все еще не ясны.

Неотложная помощь на амбулаторном этапе

1. Покой.
2. Если пациент не принимал *нитроглицерин:* 0,5 мг нитроглицерина короткого действия под язык однократно и далее до 3 раз через каждые 5 мин под контролем ЧСС (ЧСС ≤100 в минуту) и САД (АД ≥100 мм рт.ст.).

3. Обеспечение надежного *внутривенного доступа:* периферический внутривенный катетер.

4. Для предотвращения прогрессирования тромбообразования пациенту необходимо назначить двойную антиагрегантную терапию, одним из компонентов которой является ацетилсалициловая кислота в дозе 150-300 мг - таблетку разжевать, проглотить. В отсутствие обычной таблетированной формы ацетилсалициловой кислоты возможно применить препараты с кишечнорастворимой оболочкой, однако их тоже необходимо разжевать. Вторым компонентом антиагрегантной терапии является тикагре-лор в нагрузочной дозе 180 мг или клопидогрел 300 мг.

5. β-АБ для приема внутрь должны быть назначены при отсутствии у пациента:

1) признаков СН;

2) доказанного снижения ФВ ЛЖ ≤35%;

3) высокого риска кардиогенного шока;

4) интервала *PR* >0,24 с или АВ-блокады II-III степени;

5) БА.

Дозы ББ подбираются с учетом клинического состояния, уровня АД и ЧСС. Если пациент ранее не принимал препараты данного класса, начинать надо с минимальных доз (бисопролол 1,25 мг, или ме-топролол 12,5 мг, или карведилол 3,125 мг, или небиволол 1,25 мг). При уровне АД менее 100/60 мм рт.ст. и ЧСС менее 60 в минуту назначение препаратов этой группы противопоказано.

6. Препаратом первого выбора для *купирования боли* является морфин, также уменьшающий чувство страха и тревоги. Морфин вводится исключительно внутривенно и дробно: 10 мг (1 мл 1% раствора) разводят в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида и вводят медленно сначала 4-8 мг, далее дополнительно по 2 мг с интервалами 5-15 мин до полного устранения болевого синдрома либо до появления побочных эффектов (тошнота и рвота, артериальная гипотония, брадикардия и угнетение дыхания).
7. Для купирования *гипоксии* [насыщение крови кислородом, измеренное пульсоксиметром (SaO_2) <95%] вводят кислород со скоростью 2-4 л/мин через маску или носовую канюлю.

При ОКС необходима экстренная госпитализация больного!

Необходимо быстро в течение первых 10 мин установить рабочий диагноз.

1. ОКС с подъемом сегмента *ST.*

2. ОКС без подъема сегмента *ST.*

Пациенты с подозрением на ОКС должны в кратчайшие сроки поступать в специализированные отделения интенсивной кардиологии.

Литература

1. Рекомендации ЕОК по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST. Рабочая группа по ведению пациентов с острым инфарктом миокарда с подъемом сегмента ST Европейского общества кардиологов (ЕОК) // Российский кардиологический журнал. 2018. Т. 23, № 5. С. 103-158.

2. Скопец И.С., Везикова Н.Н., Марусен-ко И.М., Малыгин А.Н. Острый коронарный синдром: комплексный взгляд на проблему, значение госпитального и

амбулаторного этапов лечения пациентов // The Russian Archives of Internal Medicine. 2012. Т. 3. С. 58-64.

3. ACCF/AHA Guideline for the Management of ST-Elevation Myocardial Infarction: Executive Summary // Circulation. 2013. Vol. 127. P. 529-55.

Реабилитация после инфаркта миокарда и чрескожного коронарного вмешательства

Болезни сердечно-сосудистой системы представляют собой наиболее важные предотвратимые неинфекционные заболевания, при которых кардиореабилита-ция (КР) играет важную роль. По определению ВОЗ, современная КР осуществляется как структурированная, многокомпонентная программа, которая включает «сумму мероприятий, необходимых для благоприятного воздействия на основную причину заболевания, а также наилучшие возможные физические, психические и социальные условия, чтобы пациенты могли своими собственными усилиями сохранить или возобновить в случае потери как можно более нормальное место в сообществе».

Эпидемиология

Многочисленные клинические испытания и систематические обзоры в течение последних 20 лет продемонстрировали эффективность КР в улучшении прогноза после ИМ. Международные клинические рекомендации настоятельно (I, A) рекомендуют включение в программу КР всех пациентов, перенесших ИМ и чрескожное коронарное вмешательство. Являясь независимым фактором, КР значительно снижает количество случаев экстренной госпитализации (с 30,7% до 26,1%), приводит к абсолютному снижению риска сердечно-сосудистой смертности (с 10,4% до 7,6%), что подчеркивает ее общую экономическую эффективность. По данным Национального аудита реабилитации сердца Британского фонда сердца прогнозируется, что увеличение частоты КР до 65% всех больных, имеющих право на получение медицинской помощи, уменьшит экстренную госпитализацию на 30%.

Тем не менее в странах Европейского союза только 44,8% пациентов с ишемической болезнью рекомендуют участвовать в любой форме реабилитации, и только 36,5% всех пациентов в настоящее время имеют доступ к любой программе. Приблизительно у половины всех пациентов, включенных в реабилитацию, все еще есть неконтролируемое кровяное давление и неудовлетворительный липидный профиль.

Компоненты кардиореабилитации и вторичная профилактика ишемической болезни сердца

Благоприятно влияя на модификацию факторов риска, сердечно-сосудистую смертность, частоту госпитализаций и качество жизни, связанное со здоровьем, КР может способствовать развитию навыков самоконтроля и раннему возвращению пациента к работе (табл. 2.19).

Таблица 2.19. Компоненты кардиореабилитации по снижению сердечно-сосудистого риска

Коррекция дислипидемии	Цель: Основная цель - снижение уровня ХС ЛНП <1,4 ммоль/л или на 50% и более от исходного
	Оценка: Как можно раньше получить данные общего холестерина, ХС ЛПВП, ХС ЛПНП и триглицеридов натощак. Уровень липидов должен быть пересмотрен через 4-6 нед от начала клинических проявлений ИМ, чтобы определить, достигнуты ли целевые

	уровни ХС ЛНП <1,4 ммоль/л или снижены по меньшей мере на 50% от исходного (класс IIa, уровень C).
	Вмешательство: Всем больным с ИМ рекомендовано как можно раньше в период госпитализации назначать статины в высокой дозе независимо от исходного значения ХС ЛНП, прием статинов продолжается неопределенно долго, если нет противопоказаний
Контроль АД	Цель: У всех пациентов с АГ в возрасте <60 лет на фоне лечения рекомендуется достижение САД <140 мм рт.ст. и ДАД ≤90 мм рт.ст. (класс I, уровень B). У пациентов старше 60 лет с исходным САД ≥160 мм рт.ст. рекомендуется снижение САД до уровня 140-150 мм рт.ст. (класс I, уровень B). У пациентов <80 лет, находящихся в хорошей физической форме, целевой уровень САД <140 мм рт.ст. при условии хорошей переносимости лечения. У некоторых таких пациентов с очень высоким риском можно использовать целевой уровень САД <120 мм рт.ст., если они хорошо переносят комбинированную антигипертензивную терапию (класс IIb, уровень B). У пациентов в возрасте >80 лет с исходным САД ≥160 мм рт.ст. рекомендуется снижение САД до уровня 140-150 мм рт.ст. при условии хорошей физической формы и психической сохранности (класс I, уровень B).
	Оценка: Необходимо оценить текущее лечение и соблюдение режима антигипертензивной терапии. Для оценки уровня АД на каждой руке следует выполнить не менее двух измерений, при разнице АД ≥5 мм рт.ст. производят одно дополнительное измерение, за регистрируемое значение принимается минимальное из трех измерений. АД вне лечебного учреждения оценивается с помощью суточного мониторирования АД или при самоконтроле АД самим пациентом
	Вмешательство: Поведенческие вмешательства (нормализация массы тела, повышение физической активности, ограничение потребления алкоголя и натрия, увеличение потребления овощей, фруктов и молочных продуктов с низкой жирностью) рекомендованы всем пациентам с АГ и высоким нормальным АД (класс I, уровень A). Все основные классы антигипертензивных препаратов (диуретики, иАПФ, антагонисты кальция, БРА и β-блокаторы) не имеют существенных различий по эффективности и поэтому в равной степени рекомендованы к применению (класс I, уровень A)
Контроль гликемии	Цель: Индивидуализированный выбор целей терапии по HbA1c при тяжелых макрососудистых осложнениях в зависимости от возраста: молодой - менее 7%, средний - менее 7,5%. Соответствующие пре- и постпрандиальные уровни глюкозы плазмы крови: <7 ммоль/л и <9 ммоль/л, <7,5 ммоль/л и <10 ммоль/л. У пожилых функционально независимых больных цели терапии по HbA1c составляют менее 8% (пре- и постпрандиальная гликемия соответственно <8 ммоль/л и <11 ммоль/л). У пожилых больных, функционально зависимых, но без старческой астении цели терапии по HbA1c составляют менее 8% (пре- и постпрандиальная гликемия соответственно <8,5 ммоль/л и <12 ммоль/л).
	Оценка: У пациентов с сахарным диабетом получить измерения глюкозы в плазме крови натощак и уровень гликированного гемоглобина HbA1c. У больных с гипергликемией без диабета провести глюкозотолерантный тест
	Вмешательство: Гипогликемическая терапия (включая контроль веса, физические упражнения и, при необходимости, пероральные гипогликемические препараты и/или инсулин). Предпочтение отдается средствам, не вызывающим эпизодов гипогликемии и не ухудшающим течение сердечной недостаточности. Контролировать уровень глюкозы

	в крови до и/и после физических тренировок. Проинструктировать пациента относительно идентификации и лечения гипогликемии после упражнений
Контроль уровня мочевой кислоты	Цель: Коррекция уровня мочевой кислоты у больных с гиперурикемией
	Оценка: Определение уровня мочевой кислоты в плазме крови натощак
	Вмешательство: Для всех пациентов, принимающих антигиперурикемическую терапию, рекомендуется достижение и поддерживание целевого сывороточного уровня мочевой кислоты менее 6 мг/дл (360 мкмоль/л)
Отказ от курения	Цель: Полный отказ от курения
	Оценка: Оценить степень никотиновой зависимости (тест Фагерстрема). Определить готовность к изменениям со стороны пациента
	Вмешательство: Обеспечить индивидуальное обучение и консультирование больного. При каждом посещении поощрять пациента бросать курить. Подробно документировать привычки курения и/или потребления табака. Обеспечить замену никотина и фармакологическую терапию в зависимости от ситуации
Контроль массы тела	Цель: Достижение ИМТ 21-25 кг/м², окружности талии <94 см у мужчин и <80 см у женщин
	Оценка: Измерить вес, рост и окружность талии. Рассчитать ИМТ
	Вмешательство: Первоначальной целью терапии при избыточном весе должно быть снижение массы тела примерно на 10% от исходного уровня. Основные пути нормализации веса - это диета, физические упражнения и изменение образа жизни. Современная диета включает: ограничение калорийности пищи, повышенное потребление фруктов и овощей, цельнозерновых злаков, рыбы, мяса и молочных продуктов с низким содержанием жира, замену насыщенных и трансжиров на мононенасыщенные и полиненасыщенные жиры растительного и морского происхождения. Пациентам с избыточной массой тела (ИМТ≥27 кг/м²) или ожирением, ассоциированными с коморбидными состояниями, рекомендовано назначение медикаментозной терапии
Психосоциальное управление	Цель: Минимизировать психосоциальные расстройства пациента
	Оценка: Выявить пациентов с клинически значимой депрессией и тревожными расстройствами
	Вмешательство: Управление стрессом и индивидуальное или групповое обучение, чтобы помочь пациенту приспособиться к болезни.
	Прорабатывать вопросы взаимодействия больного с социальными службами для его социальной адаптации в обществе и решения проблемы занятости из-за временной, частичной или полной утраты трудоспособности. При необходимости направить пациента к соответствующим специалистам по психическому здоровью для дальнейшего лечения
Физическая активность	Цель: Повышение уровня переносимой физической нагрузки (11-14 баллов по шкале Борга)
	Оценка:

	Определить уровень физической нагрузки, который больной может использовать в процессе физической реабилитации (тренировок): • у больных, не имеющих противопоказаний, провести тест с физической нагрузкой; • при наличии противопоказаний к тесту с физической нагрузкой - проведение теста с 6-минутной ходьбой
	Вмешательство: Подбор индивидуальной программы контролируемых физических тренировок с учетом реабилитационного потенциала больного. Активный период контролируемых физических тренировок в поликлинических условиях завершается через 3-4 мес (в ряде случаев до 5-6 мес). Далее больному назначаются физические нагрузки, выполняемые под самоконтролем
Управление сексуальной активностью	Цель: Безопасные условия возобновления сексуальной активности
	Оценка: Определить уровень нагрузки, который может выполнять больной
	Вмешательство: Возобновление сексуальной активности через 3-4 нед после ИМ пациентам с неосложненным течением заболевания после реваскуляризации при отсутствии кардиальных симптомов на фоне физической активности средней интенсивности. Возобновление сексуальной активности через 3-4 нед после ИМ пациентам, достигшим от 3 до 5 МЕ при тесте с физической нагрузкой (с повышением ЧСС до 120-130 уд/мин и уровня САД до 170 мм рт.ст.) без клинических симптомов (приступа стенокардии, выраженной одышки, цианоза, гипотонии), ишемических изменений ST-сегмента или аритмии
Обучение больного	Цель: Формирование приверженности больного к рекомендациям по изменению образа жизни, медикаментозной терапии
	Оценка: Определить приверженность больного рекомендациям врача
	Вмешательство: Обучение больного в «Школе для больных ИБС» с привлечением мультидисциплинарной команды врачей (диетологов, специалистов по ЛФК, психологов и др.)

ХС ЛНП - холестерин липопротеидов низкой плотности; ХС ЛПВП - холестерин липопротеидов высокой плотности; ИМ - инфаркт миокарда; АД - артериальное давление; САД - систолическое АД; АГ - артериальная гипертония; иАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; БРА - блокаторы рецепторов ангиотензина; HbA1c - гликированный гемоглобин; ИМТ - индекс массы тела; ЧСС - частота сердечных сокращений

Проведение нагрузочного теста

Оптимальное с точки зрения безопасности время проведения нагрузочного теста для подбора физических тренировок после ИМ точно не определено. При заболевании, протекающем без осложнений, он может быть выполнен не ранее чем через 9-10 дней от начала активизации больного или в течение ближайшего месяца. Тест с физической нагрузкой позволяет не только оценить функциональный резерв сердца, но и определить функциональную значимость обнаруженных при коронароангиографии стенозов в КА, стратификацию риска повторного ишемического эпизода, оценить эффективность антиишемической терапии. Критерии оценки результатов пробы с субмаксимальной физической нагрузкой - это достижение:

■ ЧСС 120 в минуту или 70% максимума для данного возраста;

■ работы в 5 МЕ;

■ появления ангинозного приступа или одышки;

■ снижения *ST* на ≥1 мм;

■ снижения АД;

■ 3 последовательных желудочковых экстрасистолы и более [пароксизм неустойчивой желудочковой тахикардии (ЖТ)].

Альтернативой нагрузочному тесту для пациентов с неполной реваскуляризацией миокарда и/или ФВ ЛЖ <40% может быть проба с 6-минутной ходьбой.

Эффективность компонентов кардиореабилитации

Эффективность компонентов КР во вторичной профилактике сердечно-сосудистых осложнений различна. К примеру, обучение пациента в сочетании с психологической реабилитацией, направленной на преодоление негативных эмоций и стресса, способно уменьшить на 41% число повторных ИМ и снизить на 28% отдаленную летальность. Использование программ, направленных на изменение образа жизни, снижает на треть смертность от общих причин и вдвое - сердечно-сосудистую смертность. Программы, основанные преимущественно на физических тренировках, снижают общую смертность на 18% в течение 6-12 мес и на 13% в течение периода наблюдения более 1 года, смертность от ССЗ снижается на 26%.

Лечение

Медикаментозная терапия

Медикаментозная терапия в реабилитационном периоде направлена на снижение риска сердечно-сосудистых осложнений, смертности, модификацию факторов риска. Ее контролирует врач-кардиолог, входящий в состав мультидисциплинар-ной кардиореабилитационной бригады (табл. 2.20).

Для оценки эффективности проводимой терапии обязательны посещения карди-ореабилитационного поликлинического отделения каждые 3 мес, больному дается право посещать поликлинику по необходимости.

Практические шаги по назначению ста-тинов.

1. Назначить статины в виде монотерапии (гипохолестеринемический эффект появляется уже через 3 дня от начала лечения, когда устанавливается стабильная концентрация препарата в крови).

2. Повторить определение уровня липидов в крови и оценку переносимости препарата через 4-6 нед (в эти сроки достигается максимальный холесте-ринснижающий эффект).

3. Определить дальнейшую тактику лечения в зависимости от уровня ХС

ЛПНП:

а) если целевой уровень ХС ЛПНП достигнут - продолжить прием в прежней дозе;

б) если целевой уровень ХС ЛПНП не достигнут:

о усилить терапию за счет удвоения дозы статина, что дает дополнительное снижение уровня ХС ЛПНП на 6%; при этом довести дозу препарата до максимально разрешенной к применению (например, аторвастатин - 80 мг, ро-зувастатин - 40 мг) или

o перейти на комбинированную терапию (например, при гиперхоле-стеринемии и комбинированной гиперлипидемии - на комбинацию статина с эзетимибом);

o осуществлять повторно определение ХС через 4-6 нед до достижения целевого уровня липидов;

Таблица 2.20. Медикаментозная терапия по реабилитации и вторичной профилактике ишемической болезни сердца

Антиагреганты	Больным с ИМ и ЧКВ рекомендуется назначение двойной антитромбоцитарной терапии (ДАТТ) посредством блокаторов рецептора P2Y12 тромбоцитов в сочетании с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты 75-100 мг/сут. После ЧКВ с использованием баллона с лекарственным покрытием и наличии у больного низкого риска кровотечений продолжительность ДАТТ составляет 12 мес, предпочтительно использовать тикагрелор или прасугрель (класс I, уровень А); возможно продление ДАТТ более 12 мес (класс IIb, уровень С). При высоком риске кровотечений продолжительность ДАТТ составляет 6 мес, предпочтительно использовать тикагрелор или клопидогрел (класс IIа, уровень С)
Антикоагулянты	При наличии дополнительных показаний к длительному приему антикоагулянтов у больных с низким риском кровотечений можно применить в течение месяца тройную антитромботическую терапию (ацетилсалициловую кислоту, клопидогрел и антагонист витамина К варфарин) с переходом в последующие 11 мес на сочетание перорального антикоагулянта и антитромбоцитарного препарата (предпочтительнее варфарина и клопидогрела). Последующая антитромботическая терапия может быть ограничена только одним пероральным антикоагулянтом
Гиполипидемические препараты	Рекомендуется начать и продолжить терапию высокими дозами статинов в ранние сроки после госпитализации у всех пациентов с ИМ (класс I, уровень А). Если целевой уровень ХС ЛНП не достигается при максимально переносимой дозе статинов, следует присоединить эзетимиб (класс I, уровень В). Если целевой уровень ХС ЛНП не достигается при максимально переносимой дозе статинов и/или эзетимиба, можно рассматривать ингибиторы PCSK9 (класс I, уровень В). Пациенты, у которых ХС ЛПНП не достигают целевых значений (несмотря на прием максимально переносимых доз статина и эзетимиба), следует рассмотреть раннее назначение ингибитора PCSK9
β-адреноблокаторы	Назначение β-адреноблокаторов следует рассматривать у всех больных, перенесших ИМ, при отсутствии противопоказаний к их использованию. Доза препарата увеличивается под контролем ЧСС до доказавшей свою эффективность. Эффективной дозой β-адреноблокатора является достижение ЧСС менее 55-60 уд/мин
Ингибиторы АПФ	Ингибиторы АПФ должны применяться неограниченно долго у всех больных, не имеющих противопоказаний к их использованию. Общий принцип лечения иАПФ - это постепенное увеличение дозы до рекомендуемой (целевой) с точки зрения доказательной медицины: эналаприла - 20 мг/сут, лизинопри-ла - 20 мг/сут, фозиноприла - 20 мг/сут, периндоприла - 10 мг/сут, рамиприла - 10 мг/сут. Если достижение целевой дозы препарата невозможно, то рекомендуется прием максимально переносимой дозы препарата
Блокаторы рецепторов ангиотензина II	Блокаторы рецепторов ангиотензина II (предпочтительно антагонист витамина К валсартан) применяются в качестве альтернативы при непереносимости иАПФ
Блокаторы рецепторов альдостерона	У больных, перенесших ИМ, с фракцией выброса левого желудочка ≤40% в сочетании с симптомами сердечной недостаточности или сахарным диабетом без почечной недостаточности к лечению рекомендуется добавить блокаторы рецепторов альдостерона (предпочтительно эплеренон)
Ингибиторы if-каналов синусового узла	Ингибиторы if-каналов синусового узла назначаются при сохранении на фоне приема β-блокаторов значений ЧСС >70 уд/мин, наличии ХСН 2-4 ФК, ФВ ЛЖ <35%
Антагонисты кальция	Применение антагонистов кальция дигидропиридинового ряда у больных ИБС эффективно для контроля артериальной гипертонии и стенокардии
Органические нитраты	Назначение пролонгированных нитратов может быть приемлемым для контроля симптомов стенокардии в качестве терапии второй линии

o при повышенном содержании ТГ и низком ХС ЛПВП первоначально необходимо снизить уровень ХС ЛПВП до целевого значения с помощью статина, а затем

приступить к коррекции показателей ТГ и ХС ЛПВП посредством фи-брата, никотиновой кислоты или полиненасыщенных жирных кислот семейства ω-3;
о проводить мониторинг уровня липи-дов и биохимических показателей [аспартатаминотрансферазы (АСТ), аланинаминотрансферазы (АЛТ), креатинфосфокиназы (КФК)] 1 раз в 3 мес в течение первого года, а затем, при хорошей переносимости препарата, 1 раз в 6 мес. *Практические советы по ведению пациента, принимающего статины.*

1. Информировать пациента о возможных нежелательных явлениях и рекомендовать ему немедленно обращаться к врачу при появлении необъяснимых болей или слабости в мышцах, особенно сопровождающихся лихорадкой или недомоганием.

2. При появлении признаков, связанных с развитием миопатии (боли и слабости в мышцах), прием препарата прекратить и определить активность КФК.

3. При уровне КФК, превышающем в 10 раз и более верхнюю границу нормы, прием препарата прекратить и повторить анализы через 2 нед; при сохранении признаков миопатии даже без заметного повышения КФК прием препарата не возобновлять.

4. При превышении уровней АСТ, АЛТ в 3 раза и более верхней границы нормы дозу статина уменьшить в 2 раза и повторить анализ крови через 2 нед; при снижении через 2 нед активности печеночных трансаминаз вернуться к прежней дозе статина; при сохранении высокого уровня АСТ, АЛТ прием статина прекратить и повторить анализ через 2-4 нед; при дальнейшем сохранении высоких значений ферментов искать другую причину дисфункции печени, не связанную с приемом статина. 5. Наблюдать за пациентом до исчезновения клинических симптомов и нормализации ферментов (АСТ, АЛТ, КФК). Статины снижают ХС ЛПНП на 20-60%, ТГ на 10-20% и повышают уровень ХС ЛПВП на 5-15%, уменьшают чистоту осложнений ИБС и других ССЗ на 20-40%.

Способы снижения частоты кровотечений во время двойной антитромбоцитарной терапии

Желудочно-кишечные кровотечения являются наиболее распространенным серьезным геморрагическим осложнением при использовании долгосрочной антиагрегантной терапии. ИПП снижают частоту повторных желудочно-кишечных кровотечений у пациентов с высоким риском, получающих ацетилсалициловую кислоту. Аналогичные данные существуют в отношении использования фамотидина, антагониста H_2-рецептора гистамина. На рис. 2.5 представлен алгоритм изменения терапии пероральными ингибиторами P2Y12 рецепторов в остром периоде ИМ.
Кардиореабилитация в эпоху чрескожных коронарных вмешательств

Успехи в лечении ИМ посредством ре-васкуляризации и использования кар-диопротекторных препаратов являются важными факторами, определяющими более благоприятное течение заболевания и лучший прогноз. Однако, несмотря на широкое использование чрескожных коронарных вмешательств (ЧКВ), темпы смертности после ИМ в настоящее время замедлились и составляют менее 2%. Этому способствует как относительно низкий уровень включения больных ИМ в кардиореабилитационные программы, так и гетерогенность используемых программ в различных медицинских учреждениях.

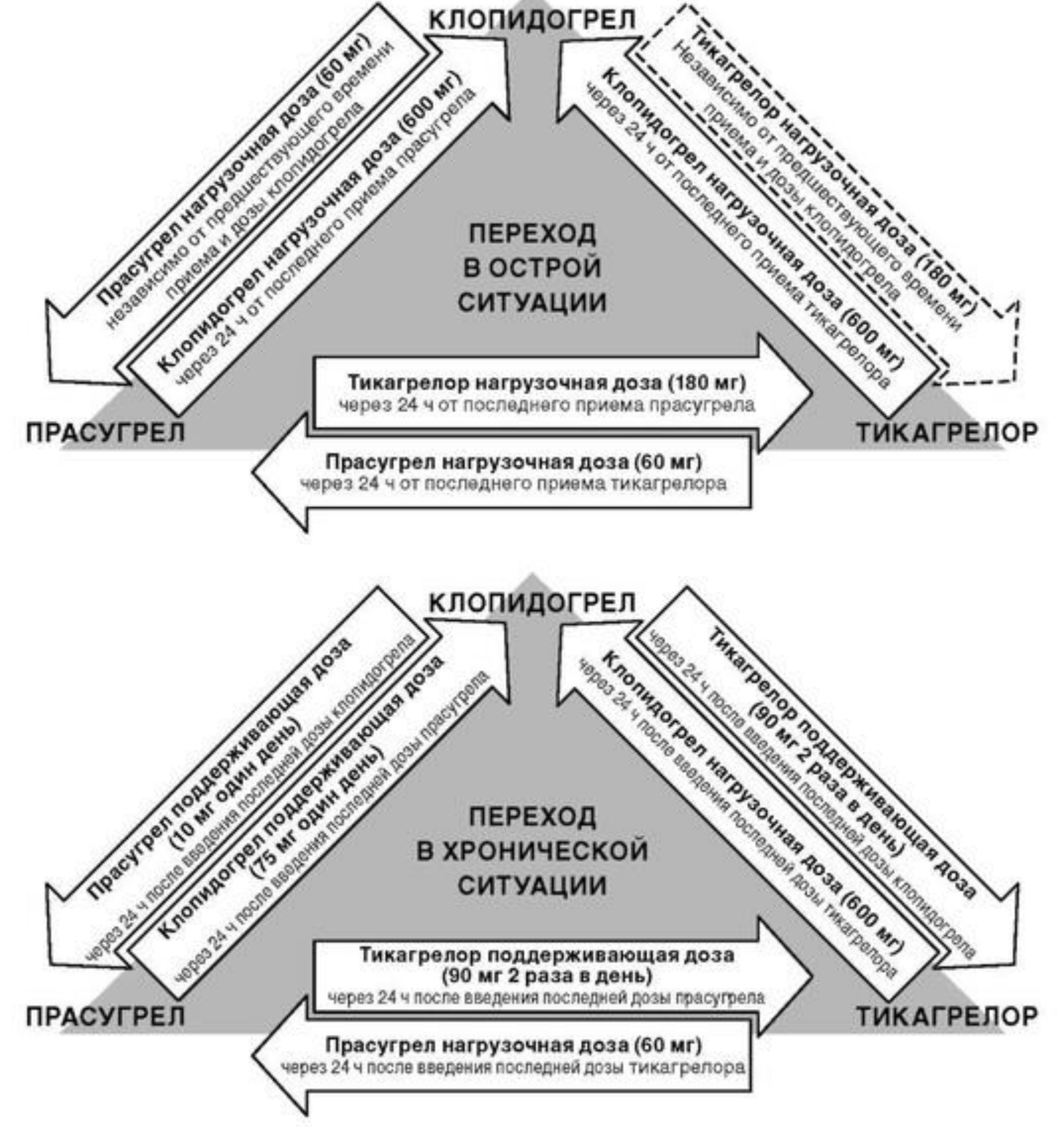


Рис. 2.5. Алгоритм изменения терапии пероральными ингибиторами P2Y12-рецепторов в остром периоде (в период госпитализации)

В последние годы наблюдается тенденция к существенному укорочению сроков пребывания больных ИМ в стационаре. Это обстоятельство создает предпосылки к настоятельной необходимости выполнения амбулаторного комплекса реабилитации. Результаты проведенных метаанализов подтверждают, что в эпоху ЧКВ и эффективной кардиопротекторной терапии сохраняется центральная роль контролируемых физических тренировок в снижении сердечно-сосудистой смертности. Было показано, что физические нагрузки могут значительно снизить частоту ресте-ноза у пациентов с ИМ, перенесших ЧКВ. В качестве базисной части КР контролируемые физические нагрузки влияют на уменьшение воспаления сосудов, улучшение сосудистой эндотелиальной функции, увеличение коронарного коллатерального кровотока.

Однако эффективность реабилитации, основанной на отдельных ее компонентах, в снижении частоты рецидивов ИМ и повторной реваскуляризации не всегда очевидна. В крупнейшем рандомизированном контролируемом исследовании Rehabilitation after myocardial infarction trial (RAMIT), проводившемся в Великобритании, польза от КР в контексте современных методов ведения больных ОКС была поставлена под сомнение. Исследование RAMIT не выявило у больных ИМ дополнительного

положительного влияния КР на смертность, сердечно-сосудистую заболеваемость, факторы риска, качество жизни.
В последние годы исследования были сосредоточены на инновациях по улучшению направления и освоения кардио-реабилитационных программ. Программы, предлагающие больше компонентов, достигают большего снижения смертности от всех причин. Современная реабилитация превратилась из программы, ориентированной на физические упражнения, в комплексную, многокомпонентную модель помощи для устранения всех факторов риска ИБС. Основными компонентами для снижения частоты повторной госпитализации больных, перенесших ЧКВ, являются обучение, психологическое консультирование в сочетании с контролируемыми физическими тренировками.

Современные стратегии программ кардиореабилитации

Систематический анализ программ профилактики и реабилитации ССЗ у больных, перенесших ИМ и ЧКВ, показывает, что многокомпонентные реабилитационные программы по-прежнему снижают общую и сердечно-сосудистую смертность, частоту повторного ИМ и инсульта. Метаанализы продемонстрировали необходимость использования у больных ИМ, перенесших реваскуляризацию, таких ключевых компонентов КР, как физические тренировки, психологическое консультирование и обучение больного. Британская ассоциация по профилактике и реабилитации сердечно-сосудистых заболеваний (BACPR) рекомендовала ввести стандарты для программ КР, используемых в реальной клинической практике, чтобы они были максимально приближены к тем, которые применялись в эффективных клинических испытаниях. Надежность и качественность показателей кар-диореабилитационных программ, согласно этим рекомендациям, основана на шести основных стандартах.

1. Формирование не менее 6 основных компонентов реабилитационной программы квалифицированной и компетентной междисциплинарной командой, состоящей не менее чем из 3 специалистов во главе с клиническим координатором.
2. Оперативная идентификация, направление и набор подходящих для реабилитации групп пациентов. Признавая важность раннего вмешательства, определены временные рамки для инициализации программы: во время пребывания в стационаре и в течение 24 ч после выписки.

3. Ранняя первоначальная оценка индивидуальных потребностей пациента и согласованные персонализированные цели реабилитации, которые регулярно пересматриваются.

4. Раннее предоставление структурированной программы профилактики и реабилитации ССЗ, которая согласуется с предпочтениями и выбором пациента. Пациенты должны иметь доступ к междисциплинарной команде по мере необходимости, и им должна оказываться поддержка в проведении индивидуальной структурированной программы упражнений не менее 2-3 раз в неделю, специально предназначенной для повышения физической подготовленности.

5. По завершении программы реабилитации необходима демонстрация устойчивых результатов в отношении здоровья для разработки долгосрочных стратегий. Должна быть проведена окончательная оценка, в которой рассматриваются факторы риска, связанные с образом жизни, психосоциальное здоровье и управление медицинскими рисками, определение невыполненных целей и новых или развивающихся клинических проблем.

6. Данные окончательной оценки должны быть официально задокументированы для аудита и оценки и предоставлены пациенту и его лечащему врачу первичного звена в течение 10 дней после завершения программы.

Общие принципы консультирования по вопросам здоровья

1. Самые сильные доводы за выполнение тех или иных рекомендаций следует приводить в начале, а еще лучше в конце, но не в середине беседы.

2. Рекомендации должны быть короткими и конкретными. Лучше, если они записаны или заранее напечатаны на листе, поскольку более чем в половине случаев пациенты забывают или неверно их запоминают.
3. Чем большие изменения требуются от больного, тем менее вероятно, что они будут выполняться. Приводя доводы за и против некоторых форм поведения, можно сделать акцент на немедленных или быстро достигаемых результатах.

4. Теми же соображениями надо руководствоваться при оформлении кабинета материалами наглядной агитации. Плакат, изображающий легкие курильщика или печень хронического алкоголика, будет иметь меньший эффект, чем плакат, информирующий о быстрых последствиях этих форм поведения.

5. Кроме того, необходимо помнить, что любые «устрашающие стимулы» не действенны в случае пациентов, уже страдающих аддикциями, так как они лишь усиливают их тревогу и дисфорию.

Реальность клинической практики заключается в том, что неблагоприятные тенденции в образе жизни у пациентов, перенесших ИМ, противодействуют медленным улучшениям в управлении факторами риска, основанным на медикаментозной терапии. Это свидетельствует о насущной необходимости комплексной профилактики и реабилитации в амбулаторных условиях. В то время как оптимальная медикаментозная терапия и чрескожное вмешательство для лечения ИБС добавляют «годы к жизни», потенциал КР необходим для добавления «жизни к годам».

Литература

1. Аронов Д.М., Бубнова М.Г., Красниц-кий В.Б. Новые подходы к реабилитации и вторичной профилактике у больных, перенесших острый инфаркт миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы // Кардиология. 2015. № 55. С. 125-132.

2. Национальные клинические рекомендации по острому инфаркту миокарда с подъемом сегмента ST электрокардиограммы: реабилитация и вторичная профилактика // Российский кардиологический журнал. 2015. № 1. С. 6-52.

3. British Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation. The BACPR standards and core components for cardiovascular disease prevention and rehabilitation 2017. 3rd edn. London: BACPR, 2017.
4. Piepoli M.F., Hoes A.W., Agewall S., Albus C., Brotons C., Catapano A.L., Cooney M.T., Corra U., Cosyns B., Deaton C., Graham I., Hall M.S., Hobbs F.D.R., Lochen M.L., Lollgen H., Marques-Vidal P., Perk J., Prescott E., Redon J., Richter D.J., Sattar N., Smulders Y., Tiberi M., van der Worp H.B., van Dis I., Verschuren W.M.M., Binno S.; ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: the SixthJoint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in

Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invitedexperts) Developed with the special contribution of the EuropeanAssocia-tion for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR) // Eur Heart J. 2016. Vol. 37. P. 2315-2381. 5. The national audit of cardiac rehabilitation annual statistical report 2015. London: British Heart Foundation, 2015.71 p.

6. West R.R., Jones D.A., Henderson A.H. Rehabilitation after myocardial infarction trial (RAMIT): multi-centre randomised controlled trial of comprehensive cardiac rehabilitation in patients following acute myocardial infarction // Heart. 2012. Vol. 98. P. 637-644.

Кардиомиопатии

Кардиомиопатия (КМП) - неоднородная группа заболеваний миокарда, связанных с нарушением механической и/или электрической функции, которые обычно, хотя и необязательно, сопровождаются патологической гипертрофией или дилатацией желудочков и обусловлены различными причинами, многие из которых генетические (АНА, 2006). КМП - группа заболеваний, при которых дисфункция миокарда не связана с атеросклеротическим стенозом КА или нагрузкой давлением на желудочки сердца (ESC, 2008).

Клиническая классификация

Данная классификация основывается на наличии определенных морфофункциональных критериев, основного кардиального фенотипа при ЭхоКГ и подразделяет КМП следующим образом (ВОЗ, 1995; ESC, 2008).

■ Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП) характеризуется дилатацией и нарушением сократимости ЛЖ или обоих желудочков.

■ Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП) характеризуется необъяснимой гипертрофией ЛЖ и/или ПЖ сердца, которая не объясняется исключительно повышением нагрузки давлением.

■ Рестриктивная кардиомиопатия (РКМП) характеризуется выраженным нарушением диастолического наполнения ЛЖ и/или ПЖ.

■ Аритмогенная КМП/дисплазия характеризуется прогрессирующим замещением миокарда ПЖ и/или ЛЖ фиброзно-жировой тканью, приводящим к жизнеугрожающим НР.

■ Неклассифицируемые КМП.

В данной классификации каждая форма представляет собой не отдельную нозологию, а скорее, гетерогенную группу заболеваний, объединенных едиными морфофункциональными признаками.

Этиологическая классификация

Данная классификация основывается на причине развития заболевания и подразделяет КМП на две группы: первичные - с изолированным или преимущественным поражением сердца и вторичные, где сердце - лишь один из органов, пораженных при генерализованном системном заболевании (АНА, 2006).

Первичные КМП.

■ Генетические:

Клинические формы

Дилатационная кардиомиопатия (ДКМП)
- Дилатация и нарушение сократимости ЛЖ или обоих желудочков

Гипертрофическая кардиомиопатия (ГКМП)
- Гипертрофия ЛЖ и /или ПЖ при сохранной сократительной способности

Рестриктивная кардиомиопатия (РКМП)
- Нарушение диастолического наполнения желудочков сердца

Аритмогенная кардиомиопатия с преимущественным поражением правого и/или левого желудочков (АКМП)
- Локальное фиброзно-жировое замещение миокарда правого и/или левого желудочков с развитием желудочковых аритмий

Неклассифицируемые КМП
- КМП с фенотипическими признаками, не соответствующими вышеперечисленным

Клинические признаки и симптомы

Неспецифические проявления
- Слабость, утомляемость
- Тахикардия, перебои в работе сердца
- Боли в грудной клетке: кардиалгии и стенокардия
- Одышка
- Головокружения, обмороки
- Бессимптомное течение и внезапная сердечная смерть

Признаки ХСН с преобладанием левожелудочковой и /или правожелудочковой недостаточности (ДКМП, РКМП)
- Одышка при физической нагрузке и в покое
- Приступы сердечной астмы, ортопноэ, акроцианоз, периферические отеки, гидроторакс, асцит
- Тяжесть в правом подреберье
- Уменьшение объема мочи

Рекомендуемые клинические исследования

- Данные анамнеза, в том числе семейного
- Клинические проявления
- Физикальное обследование (признаки недостаточности кровообращения по большому и/или малому кругу)
- Лабораторные анализы (комплексное биохимическое, серологическое, иммунологическое обследование крови при ДКМП)
- ЭКГ, суточное мониторирование ЭКГ
- ЭхоКГ — основной метод
- Нагрузочные ЭКГ-тесты, стрессЭхоКГ (ГКМП, ДКМП)
- МРТ сердца с гадолинием или КТ
- Коронароангиография
- Сцинтиграфия миокарда
- Генетические тесты, обследования родственников
- Эндомиокардиальная биопсия

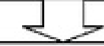
Рис. 2.6. Схема поэтапного ведения пациентов

Дифференциальная диагностика

ДКМП
- Приобретенные КМП специфической природы
- Тяжелый миокардит
- Пороки сердца
- Постинфарктный кардиосклероз

ГКМП
- Гипертрофия миокарда на фоне пороков сердца
- «Гипертоническое» сердце
- «Спортивное» сердце
- Вторичные КМП специфической природы, синдромальные КМП

РКМП
- Констриктивный перикардит
- РКМП различной этиологии



Общие принципы лечения

- Ограничение физической нагрузки, однако обязательно должны выполняться адекватные состоянию физические упражнения
- Рекомендации по диете
- Медикаментозная терапия ХСН согласно рекомендациям (ДКМП), пульсурежающая терапия с ограничением вазодилататоров (ГКМП), этиотропная терапия при специфических вторичных КМП
- Установка кардиовертера-дефибриллятора для профилактики внезапной сердечной смерти (ГКМП, ДКМП, аритмогенная КМП)
- Сердечная ресинхронизирующая терапия (ДКМП)
- Хирургическая коррекция (ГКМП, ДКМП)
- Трансплантация сердца

Рис. 2.6. Окончание

- ГКМП;
- аритмогенная КМП;
- некомпактный ЛЖ;
- гликогенозы (PRKAG 2, Данон-тип);
- болезни проводящей системы сердца;
- митохондриопатии;
- дефекты ионных каналов.

■ Смешанные:

- ДКМП;
- РКМП.

■ Приобретенные:

- воспалительная КМП (миокардиты);
- стрессорная КМП (Тако-Цубо);
- перипартальная КМП;
- КМП, индуцированная тахиаритми-ями;

- КМП у детей от матерей с СД 1-го типа.
Вторичные КМП.

■ Инфильтративные заболевания.

Амилоидоз, болезнь Гоше, синдром Гут-лера, болезнь Хантера и др.

■ Болезни накопления. Гемохроматоз, болезнь Фабри, болезни

накопления гликогена (II типа, Помпе), болезнь Ниманна-Пика.

■ Токсические поражения. Поражения лекарственными и химическими веществами, тяжелыми металлами.

■ Эндомиокардиальные поражения.

Эндомиокардиальный фиброз, гиперэо-зинофильный синдром (эндокардит Леф-флера).

■ Воспалительные (гранулематозные) заболевания.

Саркоидоз.

■ Эндокринные заболевания.

СД, гипер- и гипотиреоз, гиперпарати-реоз, феохромоцитома, акромегалия.

■ Кардиолицевые поражения. Синдром Нунан, лентигиноз.

■ Нейромышечные/неврологические поражения.

Атаксия Фридрейха, мышечная дистрофия Дюшенна-Бекера и Эмери-Дрейфуса, миотоническая дистрофия, нейрофиброматоз, тубулярный склероз.

■ Недостаточное питание. Бери-бери, пеллагра, цинга, квашиор-

кор, дефицит карнитина и селена.

■ Аутоиммунные заболевания.

СКВ, ревматоидный артрит (РА), дерматомиозит, склеродермия, узелковый полиартериит.

■ Осложнения ПОТ.

Последствия полихимиотерапии: антра-циклиновые поражения при терапии док-сорубицином, даунорубицином, лечения циклофосфамидами. Лучевые поражения.

Литература

1. Classification of the cardiomyopathies: a position statement from the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases / P. Elliott, B. Andersson, E. Arbustini et al. // Eur. Heart J. 2008. Vol. 29. P. 270276.

2. Maron B.J., Towbin J.A., Thiene G. et al. Contemporary definitions and classification of the cardiomyopathies. An American Heart Association scientific statement from the council on clinical cardiology, heart failure and transplantation committee; quality of care and outcomes research and functional genomics and translational biology interdisciplinary working groups; and council on epidemiology and prevention // Circulation. 2006. N 113. P. 1807-1816.

Гипертрофическая кардиомиопатия

Согласно клинической классификации КМП, ГКМП представляет собой синдром

необъяснимой гипертрофии ЛЖ и/или ПЖ, не связанной с нагрузкой давлением на миокард. В рамках синдрома ГКМП в 40-60% случаев выявляется первичная саркомерная ГКМП, вызванная мутациями в генах, кодирующих сократительные белки миокарда. Около 5-10% приходится на вторичные фенокопии ГКМП.

Согласно этиологической классификации, ГКМП - заболевание, характеризующееся необъяснимой гипертрофией недилатированного ЛЖ и/или ПЖ, чаще асимметричной, в отсутствие других системных и кардиальных заболеваний, способных привести к гипертрофии ЛЖ, наблюдаемой у конкретного больного (АНА,2011).

Эпидемиология

Распространенность ГКМП, согласно ЭхоКГ-анализу в исследовании CARDIA (1995), включавшем 4111 человек в возрасте 23-35 лет, составляет 1:500 (0,2%). Популяционный поиск патогенных ГКМП-ассоциированных саркомерных мутаций (Framingham Heart Study, Jackson Heart Study, 2012 г.) выявил их наличие у 0,6% населения, что предполагает более высокую распространенность этого заболевания, которая может составлять 1:200.

Этиология и патогенез

Причиной развития первичной ГКМП является наличие мутаций как минимум в 14 известных генах сократительных белков миокарда (саркомерный комплекс), из которых наиболее часто вовлекаются тяжелые цепи β-миозина, миозинсвязы-вающий протеин С, тропонины Т и I, тро-помиозин, актин, легкие цепи β-миозина и др. Наличие мутаций приводит к формированию хаотического, неупорядоченного положения миокардиальных волокон («disarray») с явлениями интрамиокарди-ального фиброза с асимметричной гипертрофией ЛЖ. Диастолическая дисфункция ЛЖ является ведущим звеном патогенеза ГКМП.

Классификация

Установлено, что более половины всех случаев заболевания являются «семейными», при этом основным типом наследования является аутосомно-доминант-ный. Оставшуюся часть составляет так называемая спорадическая форма, когда у пациента нет родственников, страдающих ГКМП или имеющих гипертрофию миокарда. Эти случаи ГКМП вызваны случайными мутациями. Однако дифференцировка «семейной» и «спорадической» формы ГКМП бывает затруднена, так как заболевание может протекать атипично, ограничиваясь изменениями на ЭКГ.

В зависимости от наличия внутрижелу-дочковой обструкции - препятствия току крови в различных отделах ЛЖ (выносящего тракта ЛЖ, средней или апикальной трети ЛЖ) выделяют обструктивную и не-обструктивную форму ГКМП. Обструкция, в свою очередь, может быть:

■ базальной, с максимальным градиентом давления в покое ≥30 мм рт.ст.;

■ латентной, с максимальным градиентом давления в покое менее 30 мм рт.ст., но при провокационных пробах (физическая нагрузка, проба Вальсальвы, прием нитратов) градиент повышается ≥30 мм рт.ст. По характеру гипертрофии ЛЖ можно выделить:

■ классический вариант ГКМП с гипертрофией межжелудочковой перегородки, особенно базальных ее отделов;

■ апикальную ГКМП с гипертрофией верхушки ЛЖ (апикальной части межжелудочковой перегородки или анатомической верхушки ЛЖ);

■ мидвентрикулярную форму с гипертрофией средней трети ЛЖ, папиллярных мышц и внутрижелудочковой обструкцией;

■ диффузно-генерализованную форму - с гипертрофией большинства сегментов ЛЖ и уменьшением его полости.

Клиническая картина

В клинической картине ГКМП преобладают:

■ одышка при физической нагрузке, обусловленная диастолической дисфункцией ЛЖ с повышением давления в левом предсердии (ЛП) и малом круге кровообращения;
■ головокружения и обмороки при физической нагрузке, связанные с синдромом малого выброса ЛЖ из-за уменьшения его полости на фоне выраженной гипертрофии и диастолической дисфункции. Пароксизмы ЖТ могут являться одной из причин обмороков при ГКМП;

■ НР сердца, из которых отдельно следует рассматривать развитие ФП вследствие перегрузки ЛП, а также неустойчивую ЖТ, обусловленную электрической нестабильностью миокарда на фоне явлений «disarray» с наличием интрамиокар-диального фиброза;

■ стенокардия напряжения, которая регистрируется в отсутствие коронарного атеросклероза и обусловлена относительной коронарной недостаточностью на фоне выраженной гипертрофии ЛЖ, диастолической дисфункцией с синдромом малого выброса, сужением КА при гиперплазии их мышечного слоя. Наличие внутрижелудочковой обструкции усугубляет ишемию за счет увеличения нагрузки на миокард ЛЖ. Дискутабель-ным является вопрос о роли туннелированных КА («мышечных мостиков»), как одной из возможных находок при ГКМП, в формировании синдрома стенокардии. Присоединение коронарного атеросклероза у больных ГКМП с синдромом стенокардии может пройти незамеченным, поэтому пациентам с ГКМП старше 40 лет с факторами риска развития ИБС рекомендуется коронароангиография для установления причины ангинозных болей;

■ кардиалгии - боли в грудной клетке, не связанные с физической нагрузкой, по длительности от 30 мин до нескольких часов;

■ внезапная сердечная смерть (ВСС) - может быть одним из проявлений ГКМП, в том числе единственным. Частота ВСС среди больных ГКМП составляет 1-2% ежегодно. К факторам риска ВСС относятся молодой возраст пациентов (до 30 лет), семейный анамнез ВСС родственников пациента, обмороки за последние 6 мес, неустойчивая ЖТ (не более 30 с) при суточном мониторирова-нии ЭКГ, высокая степень гипертрофии ЛЖ (более 30 мм). Большие размеры ЛП и выраженная внутрижелудочковая обструкция увеличивают риск ВСС. ESC предложен калькулятор, где на основании вышеперечисленных параметров можно рассчитать ВСС за 5 лет в процентах (низкий риск до 4%, от 4 до 6% - средний, 6% и более - высокий). Наличие высокого риска ВСС является основанием для установки имплантируемого кардиовертера-дефибриллятора (ИКД), средний риск предполагает рассмотрение ИКД с учетом потенциальных факторов риска ВСС («злокачественные» генетические мутации, неадекватная реакция АД на физическую нагрузку, интрамиокардиальный фиброз на МРТ сердца с гадолинием, апикальная аневризма ЛЖ).

Диагностика

В большинстве случаев для диагностики ГКМП достаточно ЭКГ и ЭхоКГ. Изменения на ЭКГ могут представлены:

■ вольтажными признаками гипертрофии

ЛЖ;

■ изменением конечной части желудочкового комплекса: косонисходящей или горизонтальной депрессией *ST* и отрицательными, иногда гигантскими, зубцами *T*;

■ патологические *Q/QS* обнаруживаются в 26% случаев и обусловлены наличием интрамиокардиального фиброза;

■ блокада левой ножки пучка Гиса обнаруживается в 14% случаев;

■ вольтажные признаки гипертрофии ПЖ и обоих желудочков выявляются у 7% пациентов;

■ блокада правой ножки пучка Гиса может составлять до 2,4%.

Наличие *Q/QS* с изменениями конечной части желудочкового комплекса зачастую приводит к гипердиагностике ИБС и постинфарктного кардиосклероза, в то время как ГКМП остается нераспознанной. Поэтому ЭхоКГ играет ведущую роль в установлении диагноза ГКМП.

Толщина стенки ЛЖ ≥15 мм у взрослых и эквивалентная ей толщина миокарда ЛЖ у детей с поправкой на площадь поверхности тела в отсутствие дилатации его полости являются критериями постановки диагноза ГКМП. При этом необходимо исключить возможность развития данной гипертрофии ЛЖ на фоне других системных и сердечных заболеваний (АГ, клапанные пороки, болезни накопления). Важно помнить о возможности носительства аномальных генов ГКМП без признаков гипертрофии ЛЖ. Поэтому стандартная ЭхоКГ не во всех случаях позволяет установить правильный диагноз.

Для ГКМП характерны асимметрическая гипертрофия ЛЖ и уменьшение его полости. Как правило, толщина межжелудочковой перегородки значительно больше, чем задней стенки ЛЖ (в 1,3 раза и более). Глобальная систолическая функция, как правило, сохранена с регистрацией нормальной или высокой ФВ ЛЖ.

Для ГКМП характерно наличие диастолической дисфункции ЛЖ, которая оценивается по индексированному объему ЛП (в норме до 34 мл/м^2), соотношению пиков Е/А трансмитрального потока, среднему Е/е? (в норме до 8-10) и скорости трикуспидальной регургитации (ТР) (в норме до 2,8 м/с). При ГКМП степень диастолической дисфункции может варьировать от I степени (нарушения релаксации) до III степени (рестрикция).
Оценка максимального градиента вну-трижелудочковой обструкции включает обязательное использование провокационных тестов (проба Вальсальвы, физическая нагрузка). Градиент давления ≥50 мм рт.ст. является основанием для решения вопроса о хирургическом лечении.

Обязательным методом обследования при ГКМП является суточное монитори-рование ЭКГ с целью выявления надже-лудочковых и желудочковых НР.

ЭКГ-тесты с физической нагрузкой и стресс-ЭхоКГ позволяют оценить толерантность к физической нагрузке больных ГКМП, выявить неадекватную реакцию

АД при нагрузке в виде отсутствия его прироста или снижения на 20 мм рт.ст. и более. Данный феномен рассматривается как один из потенциальных факторов риска ВСС.

МРТ сердца с гадолинием при ГКМП показана (ESC, 2014):

■ с целью подтверждения диагноза при неоптимальной ЭхоКГ-визуализации (I, B);

■ для оценки анатомии и функции сердца с определением наличия и протяженности миокардиального фиброза (IIa, B);

■ при подозрении на апикальную форму ГКМП или аневризму верхушки ЛЖ

(IIa, C);

■ при подозрении на амилоидоз сердца

(IIa, C);

■ перед проведением алкогольной сеп-тальной абляции или миэктомии для оценки распределения гипертрофии миокарда и миокардиального фиброза. Генетическое консультирование показано всем пациентам с ГКМП, если заболевание невозможно объяснить негенетическими причинами (I, B). Клинико-ге-нетическое тестирование проводится всем родственникам пациента.

Дифференциальная диагностика

Саркомерный вариант ГКМП следует дифференцировать с рядом заболеваний, которые сопровождаются необъяснимой гипертрофией миокарда: болезнями накопления (гликогенозы: PRKAG 2 и Данон-тип, болезнь Андерсона-Фабри), инфильтративными заболеваниями (амилоидоз, болезнь Гоше, синдром Гутлера и др.), гипертоническим сердцем, «спортивным сердцем», митохондриопатиями, нейромышечными заболеваниями и синдромами мальформаций в педиатрической практике. Нередко лабораторные тесты позволяют заподозрить специфическую природу фенокопий ГКМП:
■ снижение СКФ и ПУ может наблюдаться при амилоидозе, болезни Андерсона-Фабри и болезнях митохондриальной дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК);

■ печеночные показатели могут быть изменены при митохондриальной патологии, болезни Данона и дефектах β-окисления;

■ сывороточная креатининфосфокиназа будет повышена при метаболической патологии, такой как болезнь Данона или митохондриальная болезнь;

■ низкий уровень α-галактозидазы А в плазме/лейкоцитах выявляется при болезни Андерсона-Фабри;

■ определение легких цепей иммуноглобулинов в сыворотке, иммунофиксация плазмы и мочи, электрофорез мочи позволяют выявить амилоидоз;

■ глюкоза натощак может быть повышена при некоторых болезнях митохондриальной ДНК и понижена при болезнях обмена жирных кислот и карнитина;

■ лактат плазмы увеличен у некоторых больных с митохондриальными заболеваниями.

Лечение

Показано ограничение физической нагрузки, однако обязательно должны выполняться адекватные состоянию физические упражнения. Запрещается профессиональное занятие спортом и участие в соревнованиях.

Основу терапии ГКМП составляют препараты с отрицательным хронотропным действием.

Невазодилатирующие β-АБ (пропрано-лол, атенолол, бисопролол, метопролол) с подбором максимально переносимой дозы рекомендуются в качестве препаратов первой линии для уменьшения симптомов.

Верапамил с подбором максимально переносимой дозы рекомендуется при непереносимости или противопоказаниях к приему β-АБ.

Дилтиазем с подбором максимально переносимой дозы рекомендуется при непереносимости или противопоказаниях к приему β-АБ и верапамила для облегчения симптомов.

Низкие дозы петлевых или тиазидных диуретиков могут использоваться с осторожностью для уменьшения одышки при недостаточном эффекте β-АБ или верапамила.

При отеке легких и гипотензии на фоне внутрижелудочковой обструкции рекомендуются пероральные или внутривенные β-АБ.

При наличии ХСН со сниженной ФВ ЛЖ (<50%) ИАПФ/блокаторы рецепторов ангиотензина (БРА) должны рассматриваться в дополнение к β-АБ.

Антагонисты рецепторов к минерало-кортикоидам должны рассматриваться при II-IV ФК ХСН по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца (NYHA), несмотря на лечение ИАПФ/ БРА (рис. 2.7).

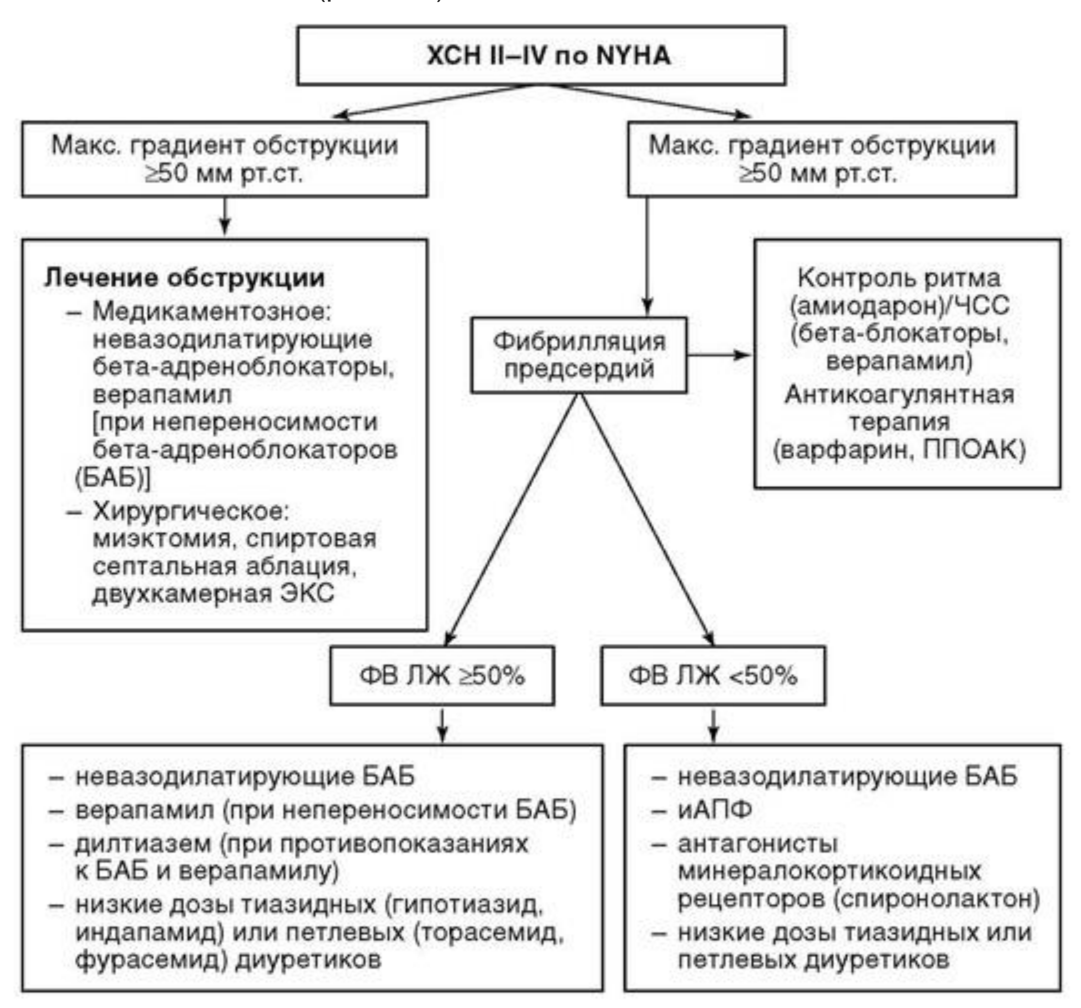


Рис. 2.7. Алгоритм лечения хронической сердечной недостаточности при гипертрофической кардиомиопатии

При наличии пароксизмальной/по-стоянной формы ФП антикоагулянты [варфарин под контролем международного нормализованного отношения (МНО) 2-3, прямые пероральные антикоагулянты: дабигатрана этексилат, ривароксабан, апиксабан] назначаются всем пациентам с ГКМП без учета шкалы CHA_2DS_2VASc.

Восстановление синусового ритма при ФП проводится с помощью электроимпульсной терапии (ЭИТ) или внутривенного введения амиодарона. Амиодарон рассматривается как основной препарат для поддержания синусового ритма. β-АБ, верапамил или дилтиазем рекомендуются для контроля ЧСС при наличии постоянной формы ФП. Аблация АВ-узла с имплантацией

электрокардиостимулятора (ЭКС) выполняется при неэффективном контроле ЧСС с помощью медикаментозной терапии и прогрессировании ХСН на фоне ФП.

Для пациентов с плохо переносимой ЖТ должны рассматриваться установка ИКД и лечение β-АБ и амиодароном.

Важно помнить, что препараты с ва-зодилатирующим эффектом, нитраты и симпатомиметики противопоказаны при ГКМП, особенно при наличии внутрижелудочковой обструкции.

Хирургические методы лечения ГКМП включают:

- миэктомию;
- транскатетерную спиртовую септаль-ную аблацию межжелудочковой перегородки;
- двухкамерную стимуляцию с укороченной АВ-задержкой;
- ИКД при высоком и среднем риске ВСС.

Литература

1. Desai M., Mentias A. Risk stratification in hypertrophic cardiomyopathy // Aging (Albany NY). 2019. Mar 28. https://doi. org/10.18632/aging.101895.

2. Elliott P.M., Anastasakis A., Borger M.A. et al. 2014 ESC Guidelines on diagnosis and management of hypertrophic cardiomyopathy // European Heart Journal. 29 August 2014. P. 2733-2779. doi:10.1093/ eurheartj/ehu284.

3. Gersh B.J., Maron B.J., Bonow R.O., Dea-rani J.A., Eifer M.A., Link M.S., et al. 2011 ACCF/AHA guideline for the diagnosis and treatment of hypertrophic cardiomy-opathy: A report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Developed in Collaboration with the American Ass // J Am Coll Cardiol. 2011. Vol. 58, N 25. P. 212-260.

4. Maron B.J. Clinical Course and Management of Hypertrophic Cardiomyopathy // N Engl J Med. 2018. Vol. 379, N 7. P. 655668.

5. Quarta G., Aquaro G.D., Pedrotti P., Pon-tone G., Dellegrottaglie S., Iacovoni A., et al. Cardiovascular magnetic resonance imaging in hypertrophic cardiomyopathy: The importance of clinical context // Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2018. Vol. 19. P. 601-610.

Дилатационная кардиомиопатия

ДКМП характеризуется дилатацией всех камер сердца, прежде всего ЛЖ, снижением сократительной способности миокарда и развитием застойной СН.

Эпидемиология

ДКМП является самой распространенной и составляет 60% всех видов КМП. Частота ДКМП составляет 5-8 случаев на 100 тыс. населения в год. В 20-30% случаев выявляется семейная форма ДКМП. Ежегодная летальность колеблется от 10 до 50%.

Этиология и патогенез

В 40-50% случаев причиной ДКМП является наличие мутаций более чем в 90 генах, приводящих к синтезу дефектных белков миокарда, в частности белков цито-скелета (десмин, ламин А/С, дистрофин, β-саркогликан, винкулин и др.) и саркоме-ра (тропонин Т, тяжелые цепи β-миозина, титин, тропомиозин, актин, фосфоламбан и др.), а также белков межклеточных соединений, ионных каналов и митохондрий (тафазин).

Доказанный вирусный миокардит служит причиной ДКМП в 15-35% случаев (вирусы Коксаки А и В, ЕСНО-вирусы, аденовирус). При этом большой вклад в прогрессирование ДКМП вносят иммунологические факторы [аутоантитела, ИЛ-2, ИЛ-8, фактор некроза опухоли (ФНО)].

У 20% больных ДКМП развивается при хроническом злоупотреблении алкоголем.

Морфология

■ Дилатация всех камер сердца при отсутствии существенной гипертрофии миокарда, хотя масса сердца нередко превышает норму в 2-3 раза.

■ Клапанные структуры интактны.

■ Пристеночные тромбы в камерах сердца.

■ КА не изменены.

■ Гистологически-диффузный интерстициальный фиброз миокарда.

■ Гипертрофия кардиомиоцитов (увеличение диаметра ядер) при нормальной толщине и правильном расположении мышечных волокон.

Уменьшение количества полноценно функционирующих кардиомиоцитов приводит к расширению камер сердца и нарушению сократительной функции миокарда, что вызывает развитие систолической и диастолической дисфункции обоих желудочков. Развивается ХСН. Возникает относительная недостаточность митрального и трехстворчатого клапанов из-за дилатации желудочков и расширения клапанных колец. Уменьшение сердечного выброса и увеличение внутрижелудочкового диастолического давления могут привести к уменьшению коронарной перфузии, следствием чего становится субэндокардиальная ишемия. Уменьшение сердечного выброса и снижение перфузии почек стимулируют симпатическую нервную систему и РАС. Катехоламины повреждают миокард, приводя к тахикардии, аритмиям и периферической вазоконстрикции. РАС вызывает периферическую вазоконстрикцию, вторичный гиперальдостеронизм, приводя к задержке ионов натрия, жидкости и развитию отеков, увеличению объема циркулирующей крови и преднагрузки. Для ДКМП характерно формирование в полостях сердца пристеночных тромбов с развитием тромбоэмболических осложнений.

Классификация

ДКМП как выявленный при ЭхоКГ фенотип можно классифицировать на приобретенную, синдромальную и несиндро-мальную формы.

К приобретенным, вторичным формам ДКМП относятся случаи ишемического повреждения при ИБС, клапанных и врожденных аномалий сердца, последствия полихимиотерапии и воздействия других токсических и ЛС, дилатация полостей сердца на фоне гипертиреоза, воспалительных и инфекционных заболеваний, радиационного поражения.

Синдромальная ДКМП предполагает наличие совокупности фенотипических признаков, на основании которых можно предположить определенный диагноз (с возможностью последующего генетического подтверждения) или диагностировать заболевание в отсутствие подтверждающих результатов генетических тестов (синдром Барта, синдром Карва-яла, миодистрофия Дюшенна-Беккера, мышечная дистрофия Эмери-Дрейфуса, HFE-ассоциированный наследственный гемохроматоз, дистальная миопатия Лаинга, митохондриальные ДКМП и др.).

Несиндромальная ДКМП является первичной (не приобретенной) и характеризуется отсутствием признаков системного процесса.

Клиническая картина

Заболевание долгое время протекает малосимптомно. Постепенно развивается небольшая одышка при физической нагрузке, которая по мере прогрессирования заболевания усиливается до ор-топноэ и приступов удушья. Толерантность к физической нагрузке снижается. Развивается СН - как левожелудочковая, так и правожелудочковая. Обычно имеет место тотальная («застойная») СН. Кардиалгии, а также приступы стенокардии наблюдаются у 25-50% больных. Характерны нарушения сердечного ритма [часто - ФП, желудочковая экстрасистолия (ЖЭС), ЖТ] и проводимости (блокады ножек пучка Гиса). Нередко развиваются тромбоэмболические осложнения.

Диагностика

При сборе анамнеза обращают внимание на наличие семейного характера заболевания, ревматических, эндокринных заболеваний, употребление алкоголя, кокаина, кардиотоксических лекарственных препаратов, характер питания, что позволяет исключить вторичный характер и специфические причины развития ДКМП.

Критерии исключения первичной ДКМП.

■ Системная АГ (АД более 160/ 100 мм рт.ст.).

■ Атеросклеротическое поражение КА (стеноз более 50% просвета одной или нескольких крупных ветвей).

■ Злоупотребление алкоголем (более 40 г в день для женщин и более 80 г в день для мужчин в течение свыше 5 лет).

■ Системное заболевание, способное привести к развитию ДКМП.

■ Заболевания перикарда.

■ Врожденные и приобретенные пороки

сердца.

■ Легочное сердце.

■ Подтвержденная ускоренная суправен-трикулярная тахикардия.

При осмотре могут наблюдаться акро-цианоз, отеки ног, положение ортопноэ, увеличение объема живота, набухание шейных вен. Пальпация выявляет разлитой верхушечный толчок со смещением влево и вниз, наличие сердечного толчка и эпигастральной пульсации при гипертрофии и дилатации ПЖ. Аускультатив-но I тон на верхушке ослаблен. Возможен протодиастолический ритм галопа (за счет появления III тона). Характерны шумы относительной недостаточности митрального и трикуспидального клапанов. При ФП тоны аритмичны.

Инструментальная диагностика

■ Рентгенограмма органов грудной клетки - кардиомегалия (кардиоторакаль-ный индекс более 50%), венозный застой, интерстициальный или альвеолярный отек легких.

■ ЭКГ - неспецифические изменения сегмента *ST* и зубца Т, снижение вольтажа

зубцов, деформация комплекса *QRS,* часто синусовая тахикардия, НР и нарушения проводимости.

■ ЭхоКГ - дилатация камер сердца со снижением ФВ ≤45% или функции левого желудочка ≤25%. Конечный диастолический размер (КДР) ЛЖ составляет более 117% предполагаемого значения, скорректированного с учетом возраста и BSA пациента (в

норме КДР составляет 3,5-5,7 см, а КДР/ BSA - 1,9-3,2 см/м²). Наличие тромбов в полостях сердца. Наличие митральной регургитации и ТР от умеренной до выраженной.
■ Стресс-ЭхоКГ с добутамином позволяет обнаружить участки жизнеспособного миокарда и рубцовые изменения для проведения дифференциальной диагностики с ИБС и решения вопроса о необходимости реваскуляризации.

■ Катетеризация сердца и коронароанги-ография рекомендуются для определения конечно-диастолического давления в ЛЖ и ЛП, давления заклинивания легочной артерии, а также верификации

ИБС.

■ МРТ сердца с гадолинием, помимо оценки размеров камер сердца, уточнения состояния клапанных структур и систолической функции желудочков позволяет оценить наличие и распространенность миокардиального фиброза, что имеет важное значение в прогнозировании сердечно-сосудистых осложнений у пациента.

■ Эндомиокардиальная биопсия позволяет оценить степень разрушения мышечных филаментов и клеточную инфильтрацию миокарда, что полезно для дифференциальной диагностики миокардита и КМП. Метод не получил широкого распространения из-за инвазивного характера, высокой стоимости и отсутствия непосредственного влияния на лечение и прогноз заболевания.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика должна проводиться между первичной несин-

дромальной ДКМП, вторичными (приобретенными) и синдромальными ДКМП (см. раздел «Классификация»). Выявление вторичных ДКМП, обусловленных воздействием известных факторов (токсические, эндокринные, дефицит витаминов и микроэлементов, ИБС), имеет чрезвычайно большое значение, так как устранение причины КМП может существенно улучшить состояние больных.

Лечение

При ДКМП любой этиологии пациентам следует ограничить физическую нагрузку, однако обязательно должны выполняться адекватные состоянию физические упражнения (дыхательные упражнения, упражнения на плечевой пояс, ходьба и т.д.). Рекомендуется ограничение количества потребляемой соли (I ФК ХСН по NYHA: не употреблять соленую пищу - до 3 г NaCl в сутки, II ФК: не досаливать пищу - до 1,5 г NaCl, III ФК: продукты с уменьшенным содержанием соли и приготовление без соли <1,0 г NaCl) и жидкости (не более 2 л/сут, минимально 1,5 л/сут). К общим мероприятиям также относятся отказ от приема алкоголя, курения и нормализация массы тела. При развитии ЖЭС - исключить провоцирующие факторы (кофе, алкоголь, курение, поздний отход ко сну).
Медикаментозную терапию осуществляют в зависимости от тяжести клинических проявлений по общим принципам, принятым при ХСН (см. главу «Сердечная недостаточность»). Основу терапии составляют ИАПФ, улучшающие прогноз при ХСН (каптоприл, эна-лаприл, лизиноприл, рамиприл, тран-долаприл) или БРА при непереносимости ИАПФ [кандесартан, валсартан без N-нитрозодиметиламина (NDMA), ло-зартан], валсартан + сакубитрил, β-АБ (бисопролол, карведилол, метопролол, небиволол), антагонисты к рецепторам минералокортикоидов (эплеренон, спи-ронолактон) (табл. 2.21-2.23). При недостаточном контроле ЧСС на фоне синусового ритма (≥70 в минуту), несмотря на

прием β-АБ, применяют ивабрадин в дозе 5-7,5 мг 2 р/день. Петлевые (фуросемид, буметанид, торасемид) и тиазидные/ти-азидоподобные

(гидрохлоротиазид, инда-памид) диуретики применяются с целью устранения отечного синдрома и уменьшения одышки без доказанного влияния на прогноз при ХСН (табл. 2.24). Сердечные гликозиды не улучшают прогноз, не замедляют прогрессирование болезни и применяются при наличии тахисисто-лической формы ФП, но в дозах, не превышающих 0,25 мг/сут, из-за быстро нарастающей гликозидной интоксикации. Если на фоне медикаментозной терапии у пациента с ФВ ЛЖ ≤35% сохраняются признаки ХСН II-IV ФК по NYHA при

длительности *QRS* ≥120 мс, рекомендуется рассмотреть сердечную ресинхро-низирующую терапию с наличием/без наличия функции ИКД. *Лечение НР.*

■ ЖЭС - β-АБ, амиодарон, соталол.

■ При ФП восстановление синусового ритма проводится медикаментозной (амиодарон) или электрической карди-оверсией. Контроль синусового ритма - амиодарон.

■ Контроль ЧСС при постоянной форме ФП - β-АБ, комбинация β-АБ с сердечными гликозидами при неэффективности монотерапии.

■ Применение амиодарона при ХСН III- IV ФК может быть связано с ухудшением прогноза в связи с профибротическим эффектом последнего.
Для профилактики тромбоэмболических осложнений при ДКМП применяются антикоагулянты: варфарин (под контролем МНО от 2,0 до 3,0), дабигатрана этексилат, ривароксабан, апиксабан.

С целью первичной (ХСН II-III ФК по

NYHA, ФВ ЛЖ ≤35% на фоне ≥3 мес оптимальной медикаментозной терапии) и вторичной (наличие ЖТ с нестабильной гемодинамикой) профилактики ВСС при ДКМП рассматривается установка ИКД. Трансплантация сердца остается золотым стандартом лечения для пациентов с конечной стадией ХСН при ДКМП, 3-летняя выживаемость при этом достигает 70%.

Таблица 2.21. Перечень рекомендованных препаратов с режимом приема ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента

Препарат	Начальная доза	Максимальная доза
Каптоприл	6,25 мг × 3 р/день	50 мг × 3 р/день
Эналаприл	2,5 мг × 2 р/день	10-20 мг × 2 р/день
Рамиприл	2,5 мг × 1 р/день	10 мг × 2 р/день
Лизиноприл	2,5-5 мг × 1 р/день	20-35 мг × 1 р/день
Периндоприл	2 мг × 1 р/день	8 мг × 1 р/день
Фозиноприл	5-10 мг × 1 р/день	40 мг × 1 р/день
Трандолаприл	0,5 мг × 1 р/день	4 мг × 1 р/день

Таблица 2.22. β-Адреноблокаторы

Препарат	Начальная доза	Максимальная доза
Бисопролол	1,25 мг × 1 р/день	10 мг/сут
Метопролол	12,5-25 мг × 1 р/день	200 мг/сут
Карведилол	3,125 мг × 2 р/день	25 мг × 2 р/день
Небиволол	1,25 мг × 1 р/день	10 мг/сут

Таблица 2.23. Антагонисты рецептора к ангиотензину II

Препарат	Начальная доза	Максимальная доза
Кандесартан	4-8 мг × 1 р/день	32 мг/сут
Валсартан	40 мг × 2 р/день	160 мг × 2 р/день
Лозартан	50 мг × 1 р/день	150 мг × 1 р/день
Сочетание антагониста рецептора к ангиотензину II и ингибитора неприлизина		
Валсартан + сакубитрил	49/51 мг × 2 р/день	97/103 мг × 2 р/день

Таблица 2.24. Диуретики

Препараты	Названия	Стартовая доза	Целевые дозы
Тиазидные	Гидрохлоротиазид	25 мг/сут	12,5-100 мг/сут
	Индапамид	2,5 мг/сут	2,5-5 мг/сут
Петлевые	Фуросемид	20-40 мг/сут	40-240 мг/сут
	Торасемид	5-10 мг/сут	10-20 мг/сут
	Этакриновая кислота	25 мг × 1-2 р/день	200 мг/сут
Ингибиторы карбоангидразы	Ацетазоламид	0,25 мг × 1 р/день 3-4 дня	0,75 мг/сут
Калийсберегающие	Спиронолактон	12,5-25 × 1 р/день	200 мг/сут
	Эплеренон	25 мг × 1 р/день	50 мг × 1 р/день

Литература

1. Терещенко С.Н., Алаева Е.Н., Нарусов О.Ю. Лечение больных дилатацион-ной кардиомиопатией в повседневной клинической практике (по данным первого российского регистра дилатационной кардиомиопатии) // Клиническая фармакология и терапия. 2015. Т. 24, № 4. С. 28-33. 2. Филиппов Е.В., Якушин С.С. Дилатаци-онная кардиомиопатия: дифференциальная диагностика, подходы к терапии, хирургическое лечение // Кардиология. 2017. № 2. С. 91-104.

3. Brauniuald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine / eds. D.L. Mann, D.P. Zipes, P. Libby, R.O. Bonow, E. Braunwald. 10th ed. Saunders, 2015. 1944 p.

4. Ingles J., Bagnall R.D., Semsarian C. Genetic Testing for Cardiomyopathies in Clinical Practice // Heart Fail Clin. 2018. Vol. 14, N 2. P. 129-137.

5. McNally E.M., Mestroni L. Dilated Cardiomyopathy: Genetic Determinants and Mechanisms Circulation // Research. 2017. Vol. 121. P. 731-748. DOI: 10.1161/ CIRCRESAHA.116.309396.

Рестриктивная кардиомиопатия

Рестриктивная кардиомиопатия (РКМП) характеризуется диастолической дисфункцией рестриктивного типа неди-латированного ЛЖ и/или ПЖ с уменьшением диастолического объема желудочков на фоне сохранной сократительной способности в отсутствие выраженной гипертрофии миокарда.

Эпидемиология

На долю РКМП приходится около 5% всех случаев КМП. В связи с тем что КМП в ряде случаев могут иметь сочетанный фенотип ГКМП или ДКМП с рестриктив-ной диастолической дисфункцией, точная эпидемиологическая оценка распространенности РКМП затруднена.

Классификация

При невыявленных причинах РКМП рассматривается как идиопатическая. Генетически обусловленная РКМП может быть семейной и спорадической и подразделяется в зависимости от типа наследования (аутосомно-доминантный, аутосомно-рецессивный тип наследования, Х-сцепленное наследование). Вторичная РКМП развивается при наличии системных заболеваний.

Этиология

Выделяют первичную и вторичную РКМП, развивающиеся вследствие инфильтративных заболеваний и болезней накопления, а также неинфильтративные формы и РКМП при эндомиокардиальных поражениях (табл. 2.25).

Патогенез

В основе заболевания лежит уменьшение податливости желудочков вследствие эндомиокардиального фиброза или инфильтративного поражения миокарда. Нарушение наполнения желудочков приводит к росту конечно-диастолического давления в их полостях, перегрузке и дилатации предсердий и ЛГ. Систолическая

функция сердца в течение длительного времени не нарушается, полости желудочков не увеличиваются. Толщина стенок желудочков обычно не выходит за рамки небольшой гипертрофии (за исключением случаев амилоидоза и лимфомы). Прогрессирующая диастолическая дисфункция на фоне фиброза миокарда приводит к развитию резистентной к лечению ХСН. В зависимости от этиологии РКМП могут выявляться утолщение эндокарда с пристеночными тромбами (эндомио-кардиальный фиброз), поражение АВ-клапанов сердца с развитием митральной регургитации и ТР (карциноидная болезнь сердца).

Клиническая картина

Течение РКМП зависит от характера и тяжести поражения сердца и может варьировать от субклинического до фатального, включая ВСС. Чаще всего жалобы неспецифичны и являются следствием ХСН: слабость и утомляемость при физической нагрузке, одышка, головокружения и об-

мороки, сердцебиение, кардиалгии. При осмотре могут выявляться признаки недостаточности кровообращения по малому и большому кругу (см. «Дилатационная кардиомиопатия»: «Клиническая картина»). Нарушения проводимости наиболее характерны при амилоидозе и саркоидозе, тромбоэмболические осложнения - при КМП Леффлера. ФП характерна для идиопатической РКМП.

Таблица 2.25. Заболевания и состояния, протекающие с фенотипом рестриктивной кардиомиопатии

	Приобретенная/ наследственная	Генетические варианты
Инфильтративные заболевания		
Амилоидоз	Приобретенный/ наследственный	Ген *TTR* (V122I, I68L, L111M, T60A, S23N, P24S, W41L, V30M, V20I), *APOA1*
Саркоидоз	Приобретенный	
Первичная гипероксалурия	Наследственная	AGXT (1-й тип), GRHPR (2-й тип), HOGA1 (3-й тип)
Болезни накопления		
Болезнь Фабри	Наследственная	GLA
Болезнь Гоше	Наследственная	GBA
Наследственный гемохроматоз	Наследственный	HAMP, HFE, HFE2, HJV, PNPLA3, SLC40A1, TfR2
Болезни накопления гликогена	Наследственные	Определяется типом
Мукополисахаридоз I типа	Наследственный	IDUA
Мукополисахаридоз II типа	Наследственный	IDS
Болезнь Ниманна-Пика	Наследственная	NPC1, NPC2, SMPD1
Неинфильтративные		
Идиопатическая	Приобретенная	
Диабетическая форма	Приобретенная	
Склеродермия	Приобретенная	
Миофибриллярные миопатии	Наследственные	BAG3, CRYAB, DES, DNAJB6, FHL1, FLNC, LDB3, MYOT
Эластическая псевдоксантома	Наследственная	ABCC6
Саркомерные генетические аномалии	Наследственные	ACTC, β-MHC, TNNT2, TNNI3, TNNC1, DES, MYH, MYL3, CRYAB
Синдром Вернера	Наследственный	WRN
Эндомиокардиальные		
Карциноидная болезнь сердца	Приобретенная	
Эндомиокардиальный фиброз	Приобретенный	
Идиопатическая форма	Приобретенный	
Гиперэозинофильный синдром	Приобретенный	
Хроническая эозинофильная лейкемия	Приобретенная	

Лекарственные поражения (серотонин, метисергид[р], эрготамин, препараты ртути, бусульфан)	Приобретенные	
Эндомиокардиальный фиброэластоз	Наследственный	BMP5, BMP7, TAZ
Онкопатология и последствия ПОТ (антрациклины, лучевая терапия)	Приобретенная	
Метастатические поражения	Приобретенные	

Диагностика

ЭКГ-изменения неспецифичны, возможны признаки:

■ гипертрофии желудочков;

■ неспецифические изменения сегмента *ST* и зубца *T;*

■ нарушения внутрижелудочковой проводимости, вплоть до полной поперечной блокады;

■ аритмии, в том числе ФП;

■ низкая амплитуда *QRS* во всех отведениях с высокой вероятностью указывает на амилоидоз сердца, особенно на фоне утолщения стенок.

При ЭхоКГ ведущим признаком является резкое нарушение диастолической функции ЛЖ (III степени, рестриктивный тип диастолического наполнения при допплеровском исследовании). Критериями диастолической дисфункции ЛЖ III степени являются соотношение E/A >2, соотношение E/e? >14, максимальная скорость ТР >2,8 м/с и индекс объема ЛП >34 мл/м^2. Данные изменения отражают высокое конечно-диастолическое давление в полости ЛЖ, что ведет к перегрузке и расширению ЛП и нарастанию ЛГ. Чаще всего для РКМП характерны отсутствие выраженной гипертрофии ЛЖ и нормальные размеры полости ЛЖ при увеличенных предсердиях. Сократительная способность желудочков сохранена. Однако при некоторых формах РКМП характерны свои особенности. Так, при амилоидозе стенки обоих желудочков утолщены, отмечается утолщение даже межпредсердной перегородки и АВ-клапанов, а ФВ ЛЖ прогрессивно снижается. Часто выявляется гидроперикард. При эндомиокардиальном фиброзе отмечается утолщение эндокарда с развитием фиброза и формированием пристеночных тромбов, которые приводят к уменьшению полостей (частичной облитерации) и нарушению наполнения желудочков. Развивается и прогрессирует митральная и трикуспидальная регурги-тация. ЭхоКГ-особенностями карциноид-ной болезни сердца являются утолщение, фиброзирование и снижение подвижности АВ-клапанов с нарастанием их недостаточности.
Рентгенография органов грудной клетки регистрирует нормальные или незначительно увеличенные размеры сердца, признаки застоя в легких.

КТ и МРТ сердца с гадолинием позволяют оценить состояние листков перикарда, исключить их кальциноз, что имеет большое значение при дифференциальной диагностике РКМП и констриктивного перикардита (КП). МРТ сердца с гадолинием позволяет выявлять миокардиаль-ный фиброз и по его наличию и характеру распределения уточнять специфическую природу РКМП (амилоидоз, саркоидоз, эндомиокардиальные поражения и др.).

Катетеризация сердца подтверждает рестриктивный тип диастолической дисфункции: кривая давления в желудочках имеет вид «западения и плато». Конечно-диастолическое давление в ЛЖ обычно выше, чем в правом.

Эндомиокардиальная биопсия позволяет уточнить этиологию РКМП: выявить фиброз миокарда, отложения амилоида, обнаружить саркоидные гранулемы, признаки

гемохроматоза. Методика применяется редко в связи с инвазивным характером, высокой стоимостью и необходимостью в наличии обученного персонала.

Дифференциальная диагностика

В первую очередь РКМП необходимо дифференцировать с констриктивным перикардитом, имеющим сходные гемодинамические изменения. В отличие от РКМП, при рестриктивном перикардите возможно успешное хирургическое лечение. По данным ЭхоКГ для перикардита характерны утолщение и повышение эхогенно-сти листков перикарда, парадоксальное движение межжелудочковой перегородки, чего не наблюдается при РКМП. При тканевом допплеровском исследовании ранняя диастолическая скорость движения фиброзного кольца МК е' >7 см/с при констриктивном *перикардите и значительно снижена при РКМП. Annulus paradoxus* - рестриктивный трансмитральный поток при нормальном Е/е? выявляется только при констриктивном перикардите, тогда как высокое значение Е/е' является одним из основных признаков РКМП. Оценить состояние листков перикарда и наличие их кальциноза позволяют КТ и МРТ. Учитывая большой спектр заболеваний, протекающих с фенотипом РКМП, дифференциальная диагностика необходима между РКМП, вызванными различными причинами.

Лечение

В настоящее время не существует специфических методов лечения идиопатической и семейных форм РКМП. Это возможно только в отношении некоторых вторичных ее вариантов (гемохроматоз, амилоидоз, саркоидоз и др.). Лечебные мероприятия направлены на облегчение симптомов и профилактику осложнений. ХСН при РКМП протекает на фоне диастолической дисфункции с сохранной ФВ ЛЖ. Улучшения диастолического наполнения ЛЖ можно достигнуть путем контроля ЧСС с помощью пульсурежающей терапии β-АБ и верапамилом. С целью купирования проявлений застойных явлений по большому и малому кругу кровообращения назначают диуретики. Роль ИАПФ при рестрик-тивных заболеваниях миокарда неясна, а при амилоидозе ИАПФ противопоказаны из-за провокации ортостатических реакций на фоне поражения вегетативных нервных ганглиев. Дигоксин применяется только в случаях выраженного снижения систолической функции ЛЖ для контроля ЧСС. При развитии АВ-блокады происходит резкое снижение предсердного вклада в наполнение желудочков, что может потребовать установки двухкамерного ЭКС. Большинство пациентов с РКМП нуждаются в назначении антикоагулянтов по поводу профилактики тромбоэмболических осложнений при ФП и наличии внутрисердечных тромбов. Неэффективность консервативного лечения является показанием к трансплантации сердца.

При вторичных формах РКМП проводится этиотропная терапия (назначение ГК при саркоидозе сердца, специфическая терапия амилоидоза в зависимости от его типа, дефероксамин при гемохроматозе и т.д.).

Прогноз при РКМП неблагоприятный у большинства пациентов. Пятилетняя выживаемость составляет около 64%, десятилетняя выживаемость больных с идиопатической РКМП - 50%, большинство выживших имеют СН. Терапия РКМП на фоне гемохроматоза и эндомиокарди-ального фиброза позволяет уменьшить выраженность ХСН и увеличить продолжительность жизни больных. При амилоидозе сердца появление симптомов ХСН увеличивает летальность до 50-70% и более в течение 2 лет.

Литература

1. Костарева А.А., Первунина Т.М., Моисеева О.М. и др. Генетические варианты кардиомиопатий с нейромышечным фенотипом //Журнал Сердечная Недостаточность. 2016. Т. 4, № 97. С. 278-286.

2. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine/eds D.L. Mann, D.P. Zipes, P. Libby, R.O. Bonow, E. Braunwald. 10th ed. Saun-ders, 2015. 1944 p.

3. Hong J.A., Kim M.S., Cho M.S. et al. Clinical features of idiopathic restrictive cardiomy-opathy: A retrospective multicenter cohort study over 2 decades // Medicine (Baltimore). 2017. Vol. 96, N 36. e7886.

4. Muchtar E., Blauwet L.A., Gertz M.A. Restrictive Cardiomyopathy: Genetics, Pathogenesis, Clinical Manifestations, Diagnosis, and Therapy // Circulation Research. 2017. Vol. 121. P. 819-837.

5. Rammos A., Meladinis V., Vovas G., Patsou-ras D. Restrictive Cardiomyopathies: The Importance of Noninvasive Cardiac Imaging Modalities in Diagnosis and Treatment-A Systematic Review // Radiol Res Pract. 2017. Vol. 2017. 2874902.

Токсическая кардиомиопатия

Токсическая КМП, обусловленная действием ПОТ, является одним из про-

явлений кардиотоксичности. Кардиоток-сичность - термин, который включает различные нежелательные сердечно-сосудистые явления на фоне ПОТ онкологических больных.

Эпидемиология

Достигнутые успехи в ПОТ (химио-и лучевой терапии) привели к существенному повышению выживаемости и улучшению качества жизни у онкологических пациентов. Наряду с этим повысились заболеваемость и смертность вследствие побочных эффектов ПОТ, наиболее частым из которых являются сердечно-сосудистые осложнения. Дисфункция ЛЖ с застойной СН развивается у 5% пациентов при кумулятивной дозе доксорубицина 400 мг/м^2, при 700 мг/м^2 - 48%; при терапии циклофосфамидом - 28%, при терапии трастузумабом - 1,7-20%. В случае использования трастузумаба в комбинации с антрациклинами и циклофосфами-дом частота развития дисфункции ЛЖ составляет 28%. Частота повреждений сердца при лучевой терапии составляет 10-30% в течение 5-10 лет после лечения. Длительность латентного периода может составлять 15-10 лет.

Этиология и патогенез

Практически любой химиотерапевтиче-ский препарат вызывает кардиотоксиче-ские эффекты. По характеру повреждающего действия на сердечно-сосудистую систему (классификация Suter и Ewer) выделяют два типа кардиотоксичности.

I тип - необратимая дисфункция миокарда за счет гибели кардиомиоцитов. Таким воздействием обладают антрациклины. Среди противоопухолевых препаратов антрациклины обладают широким спектром противоопухолевого действия и высокой эффективностью в лечении солидных опухолей и злокачественных заболеваний крови. Препятствием для успешного применения антрациклино-вых антибиотиков является низкое избирательное действие препарата с развитием кардиотоксичности, что ограничивает их использование в клинической практике.

Выделяют несколько групп механизмов антрациклиновой кардиотоксичности.

Свободнорадикальные: антрациклино-вые антибиотики - мощные индукторы образования свободных радикалов, которые нарушают митохондриальный мембранный потенциал кардиомиоцита, что приводит к тяжелым клеточным повреждениям. Данному процессу способствует то, что кардиомиоциты богаты митохондриями и обладают слабыми антиокси-дантными механизмами в ткани сердца (более низкой активностью супероксид-дисмутазы, каталазы, глутатионперок-сидазы).

Образование комплексов антраци-клин-железо: антрациклиновый антибиотик (доксорубицин) образует устойчивое соединение с катионом железа (Fe^{3+}). Это приводит к образованию реактивных свободных радикалов. Комплекс антрациклин-Fe^{3+} самостоятельно является мощным оксидантом, который может инициировать перекисное окисление ли-пидов, обладает повышенным сродством к кардиолипинам.

К дополнительным механизмам относятся: высвобождение гистаминов, повреждение кальциевого гомеостаза, нарушение автономной регуляции сердца.

II тип - обратимая дисфункция карди-омиоцитов за счет структурных и функциональных изменений сократительных белков и митохондрий, но они редко приводят к гибели клетки, что объясняет возможную обратимость поражения. Наиболее характерен для блокаторов рецепторов HER2 (трастузумаба).

Механизм лучевых повреждений сердца

В основе всех лучевых повреждений лежит отек эндотелия капилляров, возникающий в ответ на лучевую терапию, сужение просвета сосудов, ишемия, фиброз сердечной ткани.

Радиационные повреждения крупных сосудов приводят к формированию ате-

росклеротических изменений, фиброзированию стенок, предопределяя формирование стеноза коронарных артерий.

Классификация

Классификация Suter и Ewer по характеру повреждающего действия на сердечно-сосудистую систему имеет ограничения, так как препарат, вызывающий II тип кардиотоксичности, может инициировать развитие необратимой дисфункции ЛЖ/ СН у пациентов, имеющих сопутствующую кардиальную патологию, или потенцировать кардиотоксичность I типа у пациентов с предшествующей терапией антрациклинами.

Классификация антрациклиновой кардиотоксичности

Острая - возникает, по данным разных авторов, у 0,4-41,0% больных от общего числа случаев антрациклиновой кардио-токсичности.
Подострая - встречается редко.

Хроническая антрациклиновая карди-отоксичность:

■ остро начавшаяся хроническая прогрессирующая - возникает в 1,6-2,1% случаев во время химиотерапии или в первый год после нее;

■ поздно начавшаяся хроническая прогрессирующая - возникает в 1,6-5,0% случаев через 1 год после окончания химиотерапии;

■ отдаленная (поздно возникающая) - через 20-30 лет после окончания химиотерапии.

Другие общепринятые химиотерапев-тические средства вызывают развитие *острой или подострой кардиотоксичности* (от 1 до 3 нед). Кардиотоксиче-ский эффект может проявиться остро сразу после введения препарата. Позднее развитие кардиотоксичности зависит от исходных сердечно-сосудистых факторов риска пациента и предшествующего или одновременного использования других химиотерапевтических препаратов (например, антрациклиновых антибиотиков).

Клиническая картина

Острая кардиотоксичность развивается в момент введения или в течение 24-48 ч после введения препарата. Встречается редко, часто имеет преходящий характер.

Острая форма не зависит от дозы антра-циклина, клинический эффект выражен незначительно.

Очень важно, что изменения на ЭКГ могут возникнуть в течение первых часов после введения антрациклина. Острое повреждение миокарда идентифицируется определением в плазме крови концентрации сердечного тропонина I.

Клинические проявления:

■ изменения на ЭКГ: бессимптомное нарушение реполяризации на ЭКГ, снижение вольтажа *QRS*-комплекса, развитие синусовой тахикардии, появление ЖЭС и наджелудочковой экстрасистолии (НЖЭС), увеличение интервала *Q-T*;

■ бессимптомное снижение ФВ ЛЖ;

■ развитие острого миокардита или мио-перикардита;

■ транзиторная СН на фоне введения ан-трациклина;

■ редко - внезапная смерть и ИМ. *Подострая кардиотоксичность* встречается редко. Наблюдается в течение нескольких дней или недель после завершения курса химиотерапии.
Клинические проявления:

■ перикардит и/или миокардит спустя несколько недель после последнего введения антрациклина.

Острая и подострая кардиотоксичность относится к II типу кардиотоксичности.

Хроническая (отсроченная по времени) антрациклиновая кардиотоксичность, относящаяся к I типу, является более опасным и более жизнеугрожаю-щим состоянием. Обычно развивается спустя месяцы или годы после завершения химиотерапии. Может приводить к развитию КМП с неблагоприятным прогнозом.

Для хронической и поздней хронической кардиотоксичности характерно развитие КМП с клинической картиной ХСН в течение 1-го года или спустя десятилетия после окончания противоопухолевого лечения соответственно. КМП, развивающаяся на фоне лечения антрациклиновыми антибиотиками, может быть как дилатацион-ной, так и рестриктивной, что не всегда определяется дозой препарата.

В отдаленном периоде после окончания химиотерапии возможно развитие так называемой неклассифицируемой КМП, которая проявляется снижением ФВ ЛЖ без дилатации его полости при постепенном увеличении конечного систолического объема ЛЖ.

Пациентов чаще всего беспокоят снижение переносимости физической нагрузки и одышка различной степени выраженности, что иногда принимается врачом за проявления основного заболевания и остается недооцененным.

Поздняя хроническая кардиотоксич-ность протекает субклинически и носит прогрессирующий характер, часто она развивается у пациентов, которые получили относительно низкие дозы антраци-клинов - менее 480 мг/м^2.

Клинические проявления других общепринятых химиотерапевтических препаратов существенно не отличаются.

Клинические проявления кардиотоксичности лучевой терапии

Более чем у 30% больных наблюдаются: нарушение проводимости сердца, снижение сократительной способности ЛЖ, перикардиты.

Осложнения в отдаленные сроки лучевой терапии: стойкая тахикардия - 89%, перикардиты - 53%, диастолическая дисфункция ЛЖ - 43%, поражение клапанов сердца - 39%, острый ИМ с зубцом *Q* - 17%.

Диагностика

Диагноз токсической КМП, обусловленной ПОТ, ставится на основании анамнеза, клинической картины, результатов физического обследования, данных ЭКГ, ЭхоКГ, радионуклидной диагностики, МРТ сердца, лабораторных методов диагностики. На первом этапе диагностики необходима тщательная оценка исходных сердечно-сосудистых факторов риска для выявления пациентов с повышенным риском кардиотоксичности (табл. 2.26).

Таблица 2.26. Исходные факторы риска развития кардиотоксичности

Существующие болезни миокарда	Демографические и другие кардиоваскулярные факторы риска
СН (с сохраненной и сниженной ФВ). Бессимптомная дисфункция ЛЖ [ФВ ЛЖ <50% или высокий натрийуретический пептид (НУП)]. Доказанная ИБС [перенесенные инфаркты, стенокардия, аортокоронарное шунтирование (АКШ) или чрескожная коронарная ангиопластика, ишемия миокарда]. Умеренное или тяжелое поражение клапанов сердца с гипертрофией ЛЖ или ослаблением ЛЖ. АГ с гипертрофией ЛЖ. ГКМП. ДКМП. РКМП. Саркоидоз сердца с поражением сердца. Выраженные НР (например, фибрилляция предсердий, желудочковые тахиаритмии)	Возраст (<18 лет, >50 лет для трастузума-ба; >65 лет для АЦ). Семейный анамнез раннего ССЗ (<50 лет). АГ. СД. Гиперхолестеринемия
Предшествующее кардиотоксичное противоопухолевое лечение	Факторы риска, связанные с образом жизни
Предшествующий прием антрациклинов. Предшествующая лучевая терапия грудной клетки и средостения	Курение. Употребление алкоголя. Ожирение. Малоподвижный образ жизни

Пациентам с предшествующим лечением ПОТ необходимо провести оценку факторов риска после лечения (табл. 2.27-2.29).

Таблица 2.27. Факторы, связанные с риском кардиотоксичности после лечения антрациклинами

Факторы риска
• Накопленная доза антрациклина. • Женский пол. • Возраст: - >65 лет; - <18 лет. • Почечная недостаточность. • Одновременная или предшествующая лучевая терапия, затрагивающая сердце. • Сочетанная химиотерапия: - алкилирующими или антимикротубулярными агентами; - иммунная и таргетная терапия. • Хронические заболевания (имевшиеся ранее): - болезни сердца, связанные с напряжением стенки (миокарда); - АГ;

- генетические факторы

Таблица 2.28. Факторы, связанные с риском кардиотоксичности после лечения анти-HER2-средствами и иVEGF

Препарат	Факторы риска
Анти-HER2-вещества	
• АТ: - трастузумаб; - пертузумаб; - T-DM1. • TKI: - лапатиниб	• Предшествующее или одновременное лечение антрациклинами (короткий интервал между антрациклинами и анти-HER2-терапией). • Возраст (>65 лет). • Высокий ИМТ (>30 кг/м^2). • Предшествующая дисфункция ЛЖ. • АГ • Предшествующая лучевая терапия
иVEGF	
• АТ: - бевацизумаб; - рамуцирумаб. • TKI: - сунитиниб; - пазопаниб; - акситиниб; - нератиниб[p]; - афатиниб; - сорафениб; - дазатиниб	• Предшествующая СН, выраженная ИБС или клапанная болезнь сердца [например, митральная регургитация (МР)], хроническая ишемическая КМП. • Предшествующее применение антрациклинов. • АГ • Уже имевшиеся (хронические) болезни сердца

На втором этапе диагностики необходимо определить пациентов в группу риска кардиотоксичности. Эксперты из клиники Mayo предложили рассчитать риск развития кардиотоксического эффекта с помощью балльной системы. Если у пациента планируется терапия антрациклинами, циклофосфамидом, клофараби-ном, трастузумабом, то каждому из этих препаратов присваивается 4 балла. Если планируется назначение доцетаксела, пертузумаба, сунитиниба, сорафениба, то присваивается 2 балла, и т.д. К числу баллов добавляется число риска, связанное с больным. Вычисляется сумма баллов. Если сумма превышает 6 баллов, то риск развития кардиотоксичности очень высокий, 5-6 - высокий, 3-4 - средний, 1-2 - низкий, 0 - очень низкий (табл. 2.30).

Таблица 2.29. Факторы, влияющие на развитие кардиоваскулярных осложнений лучевой терапии

Факторы, связанные с пациентом
Возраст. Пол. Гипертоническая болезнь. СД - увеличивает риск развития ИБС на 4%. Курение. Ранний ИМ у родителей. Больной в возрасте <60 лет
Факторы, связанные с проведением лучевой терапии
Доза облучения >30-35 Гр. Объем тканей сердца, подвергнутых лучевому воздействию. Суммарная подведенная доза радиации. Фракционные дозы. Аппараты для проведения лучевой терапии. Технологии лучевой терапии

Таблица 2.30. Оценка риска кардиотоксического эффекта противоопухолевой терапии (классификация клиники Mayo)

Риск, связанный с терапией	Риск, связанный с больным
Высокий (4 балла):	Дисфункция ЛЖ или СН. ИБС или ее эквиваленты.

антрациклин, циклофосфамид, клофарабин, трастузумаб. Средний (2 балла): доцетаксел, пертузумаб, сунитиниб, сорафениб. Низкий (1 балл): бевацизумаб, дазатиниб, иматиниб, лапатиниб. Минимальный (0 баллов): этопозид, ритуксимаб, талидомид[р]	АГ. СД. Антрациклины сейчас или в анамнезе. Лучевая терапия сейчас или в анамнезе. Возраст <15 и >65 лет. Женский пол
Расчет общего риска по шкале риска кардиотоксического эффекта (число баллов риска терапии + число факторов риска со стороны больного: >6 - очень высокий, 5-6 - высокий, 3-4 - средний, 1-2 - низкий, 0 - очень низкий)	

В зависимости от исходного риска кар-диотоксического эффекта больному предлагают ту или иную схему кардиомонито-ринга (рис. 2.8). Если риск очень высокий, то эксперты из клиники Мауо рекомендуют ЭхоКГ, желательно с оценкой показателей глобальной продольной деформации (ГПД), выполнять перед каждым циклом, а также по завершении химиотерапии, через 6 мес и через год после химиотерапии. При высоком риске рекомендуется та же самая схема, за исключением того, что при химиотерапии ЭхоКГ выполняют не перед каждым циклом, а раз в 3 цикла. При среднем риске ЭхоКГ выполняют в середине, в конце и через полгода. При низком и очень низком риске ЭхоКГ выполняют по мере необходимости.

Инструментальные методы диагностики

Электрокардиография

ЭКГ рекомендуется регистрировать у всех пациентов и до, и во время лечения. ЭКГ необходимо проводить в 12 отведениях с расчетом *Q-T* по формуле Базета (*Q-Tc=Q-T/√RR*). Она позволяет выявить ЭКГ-признаки кардиальной токсичности, включая тахикардию в покое, изменения *ST-T,* нарушения проводимости, удлинение интервала *Q-Tc* или НР. Эти изменения ЭКГ могут быть преходящими и не связаны с развитием хронической КМП. Удлинение интервала *Q-T* может вызываться ПОТ, электролитным дисбалансом, различными предрасполагающими факторами и сопутствующими лекарственными препаратами (например, антибиотиками, противорвотными, сердечными и психотропными средствами). Удлинение интервала *Q-T* может сопровождаться развитием жизнеугрожающей аритмии - двунаправленной ЖТ типа «пируэт».

Рис. 2.8. Риск кардиотоксического действия противоопухолевых заболеваний

Эхокардиография

ЭхоКГ остается золотым стандартом диагностики кардиотоксичности. Это широкодоступный метод исследования, который позволяет оценить параметры гемодинамики и сердечных структур. Наиболее чувствительным методом для оценки является 3D-ЭхоКГ, которая позволяет оценить ГПД. Относительное процентное уменьшение ГПД от исходного уровня >15% может предположить риск развития кардиотоксичности. Оценку ФВ ЛЖ в 2D необходимо проводить по методу Симпсона. Снижение ФВ >10% исходного уровня предполагает развитие кардиотоксичности. Основные ограничения метода ЭхоКГ: 2D - вариабельность результатов исследования у разных исследователей, качество изображения; 3D - ГПД-вариабельность у разных исследователей, технические требования.

Радионуклидная ангиография

Снижение ФВ ЛЖ >10% по данному методу со значения <50% указывает на кардиотоксичность. Ограничениями применения этого метода являются кумулятивное воздействие излучения, ограниченная информация по другим структурным и функциональным параметрам сердца.

Магнито-резонансная томография

МРТ сердца обычно используется, если другие методы неинформативны или необходимо подтвердить наличие дисфункции ЛЖ, если ФВ ЛЖ ниже границы нормы. Основнымм ограничениями данного метода являются ограниченная доступность, адаптация пациентов (клаустрофобия, задержка дыхания, длительное время захвата).

Лабораторные методы диагностики

Определение сердечных биомаркеров (НУП или тропонины) может рассматриваться в качестве дополнения, отдавая предпочтение тому же анализу, который применяется во время последующих измерений, чтобы увеличить сравнимость. Прогностическая роль BNP (мозговой натрийуретический пептид) и NT-proBNP (терминальный мозговой натрийуретический пропеп-тид) пока недостаточно изучена, чтобы включить их в список рутинных методов исследования. Значение исследования биомаркеров для ранней диагностики кардиотоксичности до сих пор обсуждается.

Общие принципы лечения

Перед назначением ПОТ необходимо провести профилактические меры кардиотоксического эффекта. Сроки и выбор кардиопротективных средств зависят от исходных кардиотоксических рисков. Если исходный кардиотоксический риск высок вследствие имеющихся сердечнососудистых заболеваний, предшествующей антрациклиновой химиотерапии или слабо контролируемых сердечно-сосудистых факторов риска, то необходимо строго контролировать факторы риска и рассмотреть назначение профилактических кардиопротективных средств (табл. 2.31).

Таблица 2.31. Стратегия снижения кардиотоксичности, вызванной химиотерапией (рекомендации Европейского общества кардиологов, 2016)

Химиотерапевти-ческие средства	Возможные кардиопротективные меры
Все средства химиотерапии	Выявление и устранение сердечно-сосудистых факторов риска. Лечение сопутствующих заболеваний (ИБС, СН, заболевания периферических артерий, АГ). Удлинение интервала *Q-T* и тахикардия типа «пируэт»:

	• избегать лекарств, пролонгирующих *Q-T*; • корректировать электролитные нарушения. Свести к минимуму облучение сердца
Антрациклины и их аналоги	Ограничение кумулятивной дозы (мг/м²): • даунорубицин <800; • доксорубицин <360; • эпирубицин <720; • митоксантрон <160; • идарубицин <150. Изменение системы доставки (липосомальный доксорубицин) или непрерывные инфузии. Дексразоксан в качестве альтернативы. ИАПФ и БРА. ББ. Статины. Аэробные физические упражнения
Трастузумаб	ИАПФ. ББ

Таблица 2.32. Профилактическое лечение в зависимости от риска кардиотоксичности (Mayo Clinic 2014)

Группа риска	Мониторинг
Очень высокий	Сначала ИАПФ, карведилол и статины с минимальных доз, через неделю начать химиотерапию, титровать кардиальные препараты по переносимости
Высокий	Сначала ИАПФ, карведилол и/или статины с минимальных доз, через неделю начать химиотерапию, титровать кардиальные препараты по переносимости
Средний	Соотнести риск и пользу кардиальных препаратов
Низкий, очень низкий	Терапия не требуется, только мониторинг

По рекомендациям клиники Мayo всем пациентам очень высокого и высокого риска, не дожидаясь снижения ФВ и появления тропонина I, необходимо проводить кардиопротективную терапию за неделю до химиотерапии (табл. 2.32).

Профилактическая кардиопротектив-ная терапия может также рассматриваться для онкологических пациентов с низким исходным риском, для которых планируются высокие суммарные накопленные дозы антрациклинов (>250-300 мг/м² док-сорубицина или эквивалента).

Онкологические больные с ранее имевшейся клинической картиной СН или значительной дисфункцией ЛЖ изначально требуют осмотра кардиологом, а выбор химиотерапии должен определить онколог, взвешивая пользу и риск. Возможны выбор альтернативной не-кардиотоксичной химиотерапии, ан-трациклиновые препараты с низкой кардиотоксичностью (например, липосо-мальный доксорубицин), схемы лечения сниженными дозами, режимом введения и/или дополнительные кардиопротек-тивные ЛС (например, ИАПФ, ББ, антагонисты альдостерона или дексразоксан) (см. табл. 2.31).

В настоящее время дексразоксан рекомендован взрослым больным с запущенным или метастатическим раком молочной железы, которые получили накопленную дозу >300 мг/м² доксорубици-на или >540 мг/м² эпирубицина и могли бы получить пользу от продолжения терапии антрациклинами.

В случае удлинения интервала *Q-T* необходимо избегать лекарств, пролонгирующих *Q-T,* корректировать электролитные нарушения. Длительность интервала *Q-T* и

факторы риска его удлинения должны контролироваться до начала лечения, в процессе и после него.

У пациентов с бессимптомным снижением ФВ в ходе химиотерапии или после нее (т.е. пациенты со структурным поражением сердца), особенно если имеется сопутствующее повышение уровня BNP, в зависимости от величины снижения ФВ должно рассматриваться назначение лечения по общим принципам СН, согласно клиническим рекомендациям (см. главу «Лечение СН»).
Онкологические пациенты с СИ, обнаруженной в процессе химиотерапии или после нее, должны лечиться в соответствии с действующими рекомендациями по лечению СН (см. главу «Лечение СН»). Если СН появляется в ходе химиотерапии, предпочтительна консультация с карди-оонкологом, а также требуется тесное сотрудничество с онкологами, чтобы определить необходимость и длительность прерывания противоопухолевого лечения до стабилизации клинической картины СН. Если планируется повторное назначение препарата, ранее уже вызывавшего кардиотоксичность, возобновление терапии строго рекомендовано параллельно с назначением кардиоспецифической терапии (ИАПФ и ББ). Рассмотреть переход на препараты с потенциально малотоксичными для сердца модификациями (например, липосомальный доксорубицин).

Предпочтительные кардиопротективные препараты

С целью кардиопротекции предпочтительным препаратом из группы ИАПФ является *эналаприл*.

Онкологические пациенты с СН - никаких предпочтений нет. Можно начинать с лечения короткодействующими препаратами, например с *каптоприла,* и титровать дозу с целью избегания гипотонии.

Из БРА II показали профилактическую эффективность по отношению к антраци-клин-индуцированной КМП *валсартан*, *телмисартан*.

Онкологическим пациентам с СН рекомендуются *кандесартан*, *валсартан*, *лозартан*. Остальные препараты не исследованы.

Из β-АБ наиболее исследован *карведилол*. Это неселективный β- и α-блокатор, оказывает вазодилатирующее, антиан-гинальное и антиаритмическое действие, а также антиоксидантное действие за счет устранения свободных кислородных радикалов.

Небиволол - высокоселективный ББ с дополнительными вазодилатирующими свойствами. В эксперименте и клиническом исследовании обладает кардиопро-тективным эффектом.

Пропранолол в эксперименте усиливал кардиотоксичность.

В клиническом исследовании *метопро-лол* дал нейтральный результат, не было ухудшения или улучшения прогноза (больные невысокого риска).

При систолической СН рекомендуются *карведилол*, *бисопролол*, *метопролол*.

Целевые дозы препаратов такие же, как в рекомендациях по СН (табл. 2.33 или см. главу «Лечение сердечной недостаточности»).

Профилактические меры кардиотоксического эффекта лучевой терапии

Способы предотвращения поздних эффектов.

■ Оптимизация терапии (химиотерапии и лучевой терапии).

■ Мониторирование сердечных и легочных функций.

■ Влияние на кардиоваскулярные факторы риска (отказ от курения, контроль липидов, нормализация веса, физическая активность, правильное питание и др.).

Таблица 2.33. Доказанные дозы лекарственных препаратов, влияющих на течение 0заболевания, использованные в ключевых рандомизированных клинических исследованиях по сердечной недостаточности (или после инфаркта миокарда)

	Стартовая доза, мг	Целевая доза, мг
ИАПФ		
Каптоприл[a]	6,25 (3 р/сут)	50 (3 р/сут)
Эналаприл	2,5 (2 р/сут)	20 (2 р/сут)
Лизиноприл[a]	2,5-5 (1 р/сут)	20-35 (1 р/сут)
Рамиприл	2,5 (1 р/сут)	10 (1 р/сут)
Трандолаприл[a]	0,5 (1 р/сут)	4 (1 р/сут)
ББ		
Бисопролол	1,25 (1 р/сут)	10 (1 р/сут)
Карведилол	3,125 (2 р/сут)	25 (2 р/сут)[d]
Метопролол (CR/XL)	12,5/25 (1 р/сут)	200 (1 р/сут)
Небиволол[c]	1,25 (1 р/сут)	10 (1 р/сут)
БРА		
Кандесартан	4-8 (1 р/сут)	32 (1 р/сут)
Валсартан	40 (2 р/сут)	160 (2 р/сут)
Лозартан[b,c]	50 (1 р/сут)	150 (1 р/сут)
Антагонисты альдостерона		
Эплеренон	25 (1 р/сут)	50 (1 р/сут)
Спиронолактон	25 (1 р/сут)	50 (1 р/сут)
Ингибитор рецепторов ангиотензина-неприлизина		
Валсартан + сакубитрил	49/51 (2 р/сут)	97/103 (2 р/сут)
Ингибитор If-каналов		
Ивабрадин	5 (2 р/сут)	

Примечание: [a] - показывает, где целевая доза ИАПФ была взята из исследований с постинфарктными пациентами; [b] - указывает на препараты, более высокие дозы которых продемонстрировали снижение заболеваемости-смертности по сравнению с низкими, но нет существенных плацебо-контролируемых РКИ и оптимальные дозы не установлены; [c] - указанное лечение не показало снижение кардиоваскулярной и общей смертности у пациентов с СН или после острого ИМ (не ухудшало эффективность проводимого лечения); [d] - максимальная доза 50 мг может быть назначена пациентам с массой >85 кг. Сокращения: ИАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; ББ - β-блокаторы, БРА - блокаторы рецепторов ангиотензина.

Пути снижения лучевой нагрузки на сердце.

■ Правильное определение объема средостения и регионарных лимфатических узлов.

■ Правильное определение объемов здоровых тканей.

■ Использование новых технологий и методики, например, трехмерное планирование, которое более точно позволяет определить локализацию опухоли и критических органов, более точный расчет дозы.

■ Фракционированная лучевая терапия, продолжительная лучевая терапия малыми фракциями.

Нелекарственные меры кардиопротекции

Настоятельно рекомендуется здоровый образ жизни, включая факторы образа жизни (здоровое питание, отказ от курения, регулярные физические упражнения, контроль

за массой тела). Аэробные физические упражнения (пешие и велосипедные прогулки) являются перспективной нелекарственной стратегией профилактики и/или лечения кардиотоксичности, обусловленной химиотерапией. Пешие и велосипедные прогулки положительное влияние оказывают при большей интенсивности нагрузки, но не до степени изнеможения, которое совершенно недопустимо.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику токсической КМП, обусловленной ПОТ, необходимо проводить с идиопатической ди-латационной КМП, с целым рядом КМП, обусловленных воздействием известных факторов (например, алкогольной интоксикацией, эндокринными заболеваниями, дефицитом витаминов и микроэлементов). При этом особенно важно тщательно анализировать анамнез. В случае развития рестриктивной КМП со сниженной систолической функцией необходимо провести дифференциальную диагностику с амило-идозом сердца. Для этой цели используют ЭхоКГ и МРТ сердца с контрастированием.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Применение ИАПФ и ББ с целью кар-диопротекции и лечения СН может приводить к усугублению имеющейся артериальной гипотонии. Поэтому необходима медленная титрация доз. Начинать с малых доз, с 1/8 целевой дозы, при гипотонии - 1/16 целевой дозы, не назначать одновременно несколько препаратов, особенно у пациентов с артериальной гипотонией.
Рекомендуется стандартная титрация.

■ При хорошей переносимости удваивать дозу не чаще чем 1 раз в 1-2 нед. Стандартный интервал 2-4 нед.

■ Стремиться к целевой (максимально переносимой) дозе.

■ Контролировать АД, ЧСС (≥50), симптомы (особенности), массу тела.

■ Контролировать функции почек и электролитов через 1-2 нед после начала терапии и через 1-2 нед после окончания титрации.

Литература

1. Снеговой А.В., Виценя М.В., Копп М.В., Ларионова В.Б. Практические рекомендации по коррекции кардиоваску-лярной токсичности, индуцированной химиотерапией и таргетными препаратами // Злокачественные опухоли. 2016. № 4, спецвыпуск. С. 369- 378.

2. Curigliano G., Cardinale D., Suter T. Cardiovascular toxicity induced by chemotherapy, targeted agents and radiotherapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. ESMO Guidelines Working Group // Annals of Oncology 23 (Supplement 7). 2012. P. 55-166.

3. Herrmann J., Lerman A., Sandhu N.P., Vil-larraga H.R., Mulyagh S.L., Kohli M. Evaluation and management of patients with heart disease and cancer: cardio-onco-logy // Mayo Clinical Proceedings. 2014. Vol. 89, N 9. P. 1287-1306.

4. http://www.scardio.ru/recomendacii/ recomendacii_esc/ Меморандум ESC по

лечению онкологических заболеваний и сердечно-сосудистой токсичности, разработанный под эгидой комитета по практике ESC 2016.

5. https://www. scardio.ru/content/Guide-lines/rekom_ostr_hron_nedost_2016. Рекомендации ESC по диагностике и лечению острой и хронической сердечной недостаточности 2016.

6. Lancellotti P., Anker S.D., Donal E., al. EACVI/HFA Cardiac Oncology Toxicity

Registry in breast cancer patients: rationale, study design, and methodology (EAC-VI/HFACOT Registry)-EURObservation-al Research Program of the European Society of Cardiology // European Heart Journal - Cardiovascular Imaging. 2015. N 16. P. 466-470. 7. Suter T.M., Ewer M.S. Cancer drugs and the heart: importance and management // European Heart Journal. 2013. Vol. 34. P. 1102-1111.

Сердечная недостаточность

Сердечная недостаточность (СН) представляет собой синдром, обусловленный нарушением структуры и функции сердца, сопровождающийся дисбалансом нейрогуморальных систем (ренин-ангиотензин-аль-достероновой системы, симпатоадреналовой системы, системы НУП, кинин-калликреиновой системы и др.) с развитием вазоконстрикции и задержкой жидкости в организме, что приводит к дальнейшему нарушению структурно-функционального состояния (ремоделиро-ванию) сердца и других органов, а также к несоответствию между обеспечением органов и тканей кровью и кислородом и их метаболическими потребностями в покое и/или при физической нагрузке.

Выделяют острую и хроническую СН.

Хроническая сердечная недостаточность

Хроническая серечная недостаточность (ХСН) - состояние, для которого характерно длительное наличие симптомов и признаков СН (табл. 2.34) вследствие нарушения структуры и функции сердца, при котором периодически возникают эпизоды обострений (декомпенсации), проявляющиеся внезапным или постепенным усилением симптомов и признаков СН. Термин «ХСН» должен использоваться при наличии соответствующей клинической симптоматики в анамнезе, даже при отсутствии симптомов и признаков ХСН на фоне правильно подобранного эффективного лечения.

Левожелудочковая (левосторонняя) недостаточность - состояние, обусловленное нарушением структуры и функции ЛЖ сердца и характеризующееся застоем крови в малом круге кровообращения. Проявляется одышкой, кашлем, усиливающимся в горизонтальном положении, удушьем по ночам, ортопноэ, тахипноэ, влажными незвонкими мелкопузырчатыми хрипами в нижних отделах легких, а также признаками тканевой гипоперфузии (слабостью, сердцебиением, утомляемостью, снижением переносимости физических нагрузок, акроцианозом).
Правожелудочковая (правосторонняя) недостаточность - состояние, обусловленное нарушением структуры и функции ПЖ, характеризующееся застоем в большом круге кровообращения. Проявлениями являются отеки нижних конечностей, набухание шейных вен, акроцианоз, гепатомегалия, гидроторакс, гидроперикард, асцит.

Таблица 2.34. Симптомы и признаки сердечной недостаточности

Симптомы (жалобы)	Признаки (физикальные данные)
Типичные	Более специфичные
Одышка	Набухание шейных вен
Ортопноэ	Гепато-югулярный рефлюкс
Пароксизмальная ночная одышка, удушье по ночам	Третий сердечный тон (ритм галопа)
Снижение переносимости нагрузок	Смещение верхушечного толчка влево
Слабость, усталость, утомляемость	
Увеличение времени восстановления после нагрузок	
Отеки стоп, голеней	
Менее типичные	Менее специфичные
Кашель по ночам	Отеки бедер, пояснично-крестцовой области, мошонки
Свистящее дыхание	Прибавка массы тела (более 2 кг в неделю)

Ощущение раздутости	Потеря массы тела (при тяжелой форме СН)
Потеря аппетита	Кахексия
Спутанность сознания (особенно в пожилом возрасте)	Сердечные шумы
Депрессия	Крепитация/влажные хрипы в легких
Сердцебиение	Ослабленное дыхание и притупление перкуторного звука в базальных отделах легких
Головокружение	Плевральный выпот
Бендопноэ (одышка при наклоне туловища вперед)	Тахикардия
Аритмии	
	Тахипноэ
Дыхание Чейна-Стокса	
	Гепатомегалия
Асцит	
	Похолодание конечностей
Олигурия	
	Низкое пульсовое АД

«Декомпенсация» СН - обострение ХСН с нарастанием симптомов и признаков, которое может возникать остро (острая декомпенсация СН) и постепенно, нередко приводя к госпитализациям больных.

Термин «застойная» СН предложено использовать для описания острой или хронической СН с признаками объемной перегрузки (застоя).

Вышеуказанные состояния в большинстве случаев могут встречаться у одного и того же больного в разные периоды времени в зависимости от течения СН.

С целью унификации терминологии при постановке окончательного диагноза в ме-

В случаях, когда одновременно имеются проявления левосторонней и правосторонней СН, говорят о «тотальной» (двусторонней) СН.

При отсутствии симптомов или признаков СН, в том числе и в анамнезе, но при наличии низкой ФВ ЛЖ используется термин «бессимптомная систолическая дисфункция ЛЖ».

Если в результате лечения симптоматически выраженной ХСН состояние больного остается стабильным на протяжении минимум одного месяца, то его возможно рассматривать как имеющего «стабильную СН».

В медицинских документах рекомендовано использовать обозначение данной патологии как «хроническая сердечная недостаточность».

Эпидемиология, актуальность проблемы

В настоящее время в мире СН страдают около 37,7 млн человек, в РФ - около 15 млн человек. Ожидается дальнейший рост числа больных ХСН в связи со старением популяции, увеличением распространенности факторов риска и улучшением выживаемости больных с разной сердечно-сосудистой патологией. Смертность при ХСН в 4-10,3 раза выше, чем в общей популяции соответствующего возраста, и сравнима или даже превосходит смертность от ряда онкологических заболеваний. Смертность больных ХСН с низкой ФВ ЛЖ (ХСНнФВ, ФВ <40%) выше, чем с сохраненной ФВ ЛЖ (ХСНсФВ ЛЖ, ФВ ≥50%) независимо от возраста, пола и этиологии ХСН.

Этиология

Этиологические факторы СН можно разделить на три большие группы.

1. *Миокардиальные* - первичное нарушение структуры и функции миокарда (гипертоническая болезнь, ИБС, КМП, иммунологическое и воспалительное повреждение миокарда, метаболические нарушения миокарда и др.).

2. *Немиокардиальные* - не связанные с нарушением структуры и функции миокарда, а обусловленные поражением иных структур и тканей сердца (клапанные дефекты, перикардиаль-ная или эндомиокардиальная патология, аритмии).

3. *Внесердечные причины* - заболевания, приводящие к перегрузке сердца объемом/давлением или приводящие к повышению работы миокарда и его потребности в кислороде, что при длительном течении заболевания вторично ведет к повреждению и дисфункции миокарда (заболевания легких, злокачественные новообразования, включая гемобластозы, ревматическая патология, эндокринная патология с вторичной АГ, анемия, сепсис, массивная инфузионная терапия и др.).

Основными причинами развития ХСН в нашей стране являются АГ (95,5%), ИБС (69,7%), перенесенный ИМ (15,3%). Комбинация ИБС и АГ встречается у большинства больных с ХСН. К числу частых причин ХСН также относятся ХОБЛ (13%) и ФП (12,8%). Пороки сердца (4,3%), миокардиты (3,6%), КМП и др. являются причиной ХСН достаточно редко.

Классификация

ХСН по ФВ ЛЖ делится на три группы.

1. ХСН с низкой ФВ ЛЖ (<40%) -ХСНнФВ.

2. ХСН с промежуточной ФВ ЛЖ (40-49%) - ХСНпФВ ЛЖ.

3. ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ (≥50%) - ХСНсФВ ЛЖ.

У пациентов с сохраненной и промежуточной ФВ ЛЖ часто наблюдается утолщение стенки ЛЖ и/или расширение ЛП как признак повышенного давления наполнения. Большинство из них имеют дополнительные «доказательства» нарушения наполнения ЛЖ - признаки диастолической дисфункции, которая обычно считается вероятной причиной СН у этих больных. Большинство пациентов с ХСНнФВ также имеют диастолическую дисфункцию. Поэтому предпочтителен термин ХСН с сохраненной или низкой ФВ ЛЖ.

По отечественной классификации В.Х. Василенко и А.Д. Стражеско выделяют три стадии ХСН, по классификации NYHA - четыре функциональных класса (ФК) ХСН. Объединение этих двух классификаций позволяет оценивать тяжесть заболевания и динамику клинического состояния больного (табл. 2.35).

Шкала оценки клинического состояния больных ХСН позволяет объективно оценить выраженность клинической симптоматики (табл. 2.36).

Сумма баллов по шкале оценки клинического состояния:

■ 3 балла и менее - I ФК по NYHA;

■ 4-6 баллов - II ФК по NYHA;

■ 7-9 баллов - III ФК по NYHA;

■ 10 и более баллов - IV ФК по NYHA. Для объективизации ФК ХСН используются тест с 6-минутной ходьбой и кардио-респираторный тест (табл. 2.37).

Таблица 2.35. Объединенная классификация хронической сердечной недостаточности Общества специалистов по сердечной недостаточности (ОССН)

Стадии ХСН Не изменяются или могут ухудшиться, несмотря на лечение		ФК ХСН Могут измениться на фоне лечения	
I	Начальная стадия заболевания (поражения) сердца. Гемодинамика не нарушена. Скрытая СН. Бессимптомная дисфункция ЛЖ	I ФК	Ограничения физической активности отсутствуют: привычная физическая активность не сопровождается быстрой утомляемостью, появлением одышки или сердцебиения. Повышенную нагрузку больной переносит, но она может сопровождаться одышкой и/или замедленным восстановлением
IIA	Клинически выраженная стадия заболевания (поражения) сердца. Нарушения гемодинамики в одном из кругов кровообращения, выраженные умеренно. Адаптивное ремоделирование сердца и сосудов	II ФК	Незначительное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, обычная физическая нагрузка сопровождается усталостью, одышкой или сердцебиением
IIБ	Тяжелая стадия заболевания (поражения) сердца. Выраженные изменения гемодинамики в обоих кругах кровообращения. Дезадаптивное ремоделирование сердца и сосудов	III ФК	Значительное ограничение физической активности: в покое симптомы отсутствуют, небольшая (меньше, чем обычная) физическая нагрузка сопровождается усталостью, одышкой или сердцебиением
III	Конечная стадия поражения сердца. Выраженные изменения гемодинамики и тяжелые (необратимые) изменения органов-мишеней (сердца, легких, сосудов, головного мозга, почек, печени). Финальная стадия ремоделирования органов	IV ФК	Неспособность выполнить какую-либо физическую нагрузку без появления дискомфорта; симптомы СН присутствуют в покое и усиливаются при любой, в том числе минимальной, физической нагрузке

Диагностика

Для установления диагноза необходимы тщательный сбор анамнеза, выявление провоцирующих факторов и причин развития, симптомов и признаков СН, ЭКГ, рентгенография органов грудной клетки, ЭхоКГ и лабораторные исследования (табл. 2.38).

Исследование уровня НУП: BNP и его N-терминального предшественника (NT-proBNP) показано для исключения альтернативных причин одышки. Диагностически значимы у больных ХСН уровни BNP >35 пг/мл, NT-proBNP >125 пг/мл.

ЭКГ в 12 отведениях необходима всем больным СН. Нормальная ЭКГ практически исключает наличие ХСНнФВ.

Рентгенография органов грудной клетки должна выполняться всем больным СН с целью выявления признаков венозного застоя, интерстициального или альвеолярного отека легких, гидроторакса, кар-диомегалии.

Трансторакальное ЭхоКГ-исследование показано всем больным СН. Дополнительные технологии (включая тканевую доп-плерографию, показатели деформации миокарда, в том числе Strain и Strain rate) могут использоваться при риске развития

Таблица 2.36. Шкала оценки клинического состояния

Симптом, признак	Балл			
	0	1	2	3
Одышка	Нет	При нагрузке	В покое	
Изменилась ли масса тела за последнюю неделю	Нет	Увеличилась		

Жалобы на перебои в работе сердца	Нет	Есть		
В каком положении находится в постели	Горизонтально	С приподнятым головным концом (+2 подушки)	С приподнятым головным концом + ночные удушья	Сидя
Набухание шейных вен	Нет	Лежа	Стоя	
Хрипы в легких	Нет	Нижние отделы (до 1/3)	До лопаток (до 2/3)	Над всей поверхностью легких
Наличие ритма галопа	Нет	Есть		
Печень	Не увеличена	До 5 см	Более 5 см	
Отеки	Нет	Пастозность	Отеки	Анасарка
Уровень АД	>120	100-120	<100	

Таблица 2.38. Параметры физической активности и потребления кислорода у больных с разными функциональными классами хронической сердечной недостаточности (по классификации Нью-Йоркской ассоциации сердца)

ФК NYHA	Расстояние, пройденное за 6 мин, м	Потребление кислорода (VO_2max), мл/(кг×мин)
I	426-550	18,1-22,0
II	301-425	14,1-18,0
III	151-300	10,1-14,0
IV	<150	<10

Таблица 2.38. Рекомендуемые лабораторные исследования при хронической сердечной недостаточности

Показатель	Показание
Общий (клинический) анализ крови	Всегда
Креатинин сыворотки	Всегда
Расчет СКФ по формуле CKD-EPI	Всегда
Мочевина сыворотки	Всегда
Электролиты сыворотки: Na, K, Ca	Всегда
Глюкоза сыворотки	Всегда
Маркеры повреждения миокарда: кардиоспецифические ферменты (КФК-МБ), тропонин	Всегда
BNP, NT-proBNP	Всегда
D-димер	Всегда
Общий анализ мочи	Всегда
Трансаминазы, билирубин	Всегда
СРБ	В зависимости от клинической ситуации
Показатель	Показание
Железо, ферритин, общая железосвязывающая способность сыворотки	При выявлении анемии в общем анализе крови
Отношение альбумин/креатинин в моче или суточная экскреция альбумина с мочой	Всегда
Оценка функции ЩЖ	Всегда

BNP (англ. B-type natriuretic peptide) - мозговой натрийуретический пептид; NT-proBNP (англ. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide) - N-терминальный мозговой натрийуретический пептид; КФК-МБ - МБ-фракция креатинфосфокиназы.

СН для выявления дисфункции миокарда на доклинической стадии.

МРТ сердца рекомендована для оценки структуры и функции миокарда (включая правые отделы) при плохом акустическом окне, со сложной сочетанной врожденной патологией сердца, а также при подозрении на миокардит, амилоидоз, некомпактный миокард, гемохроматоз.

Коронарная ангиография рекомендована для оценки поражения КА у больных со стенокардией напряжения, которым в дальнейшем может быть выполнена реваскуляризация миокарда.

Стресс-ЭхоКГ с физической или фармакологической нагрузкой, однофотонная эмиссионная КТ, позитронно-эмиссионная томография могут применяться для оценки ишемии и жизнеспособности миокарда у больных с СН и ИБС для принятия решения о реваскуляризации.

Холтеровское мониторирование ЭКГ рутинно не применяется у больных ХСН и показано при наличии симптомов, предположительно связанных с НР сердца и проводимости (например, при обмороках).

Пробы с физической нагрузкой под контролем ЭКГ позволяют получить объективную оценку переносимости физической нагрузки, а также выяснить наличие ишемии миокарда.

Кардиопульмональное нагрузочное тестирование помогает определить генез одышки - кардиального или некардиаль-ного происхождения, а также необходимо при решении вопроса о трансплантации или установке искусственного ЛЖ, для назначения физических тренировок.
Алгоритм диагностики ХСН включает в себя 3 основных этапа (рис. 2.9).

На первом этапе оценивается вероятность ХСН на основании: 1) данных анамнеза (например, наличие ИБС, АГ, прием диуретиков или кардиотоксических препаратов); 2) наличия симптомов (жалоб) и признаков (по результатам физикально-го обследования) СН и 3) ЭКГ в покое. Если все перечисленные симптомы и признаки отсутствуют, то диагноз ХСН является маловероятным, необходим поиск другой патологии.

На втором этапе, если имеются отклонения хотя бы по одному из признаков, оцениваемых на первом этапе, необходимо измерить уровень BNP или NT-proBNP. В случае, если уровень BNP превышает 35 пг/мл или NT-proBNP - >125 пг/мл, а также в тех ситуациях, когда данный биомаркер не может быть определен, переходят к третьему этапу диагностики - ЭхоКГ для оценки структуры сердца, систолической и диастолической функции миокарда, функции клапанного аппарата.

По результатам ЭхоКГ больных ХСН разделяют на имеющих сохраненную, промежуточную или низкую ФВ ЛЖ. При значениях уровней НУП или его предшественника ниже указанных либо отсутствии ЭхоКГ-признаков поражения сердца, если НУП не определялся, диагноз СН представляется маловероятным, и необходимо предположить другой диагноз.

При наличии клинических симптомов и признаков, типичных для СН и ФВ ЛЖ<40%, независимо от того, имеется диа-столическая дисфункция или нет, больного рассматривают как имеющего ХСНнФВ. То есть для диагностики ХСНнФВ необходимо 2 критерия: симптом/признак СН и ФВ ЛЖ<40%.

Рис. 2.9. Алгоритм диагностики хронической сердечной недостаточности.

Примечание: [a] - типичные симптомы сердечной недостаточности (СН), [b] - нормальные функция и объемы желудочков и предсердий, [c] - предположить другие причины повышения натрийуретического пептида
При наличии клинических симптомов и признаков, типичных для СН, ФВ ЛЖ ≥50%, структурных изменений сердца (гипертрофии ЛЖ, расширения ЛП) и/или диастолической дисфункции ЛЖ больного рассматривают как имеющего ХСНсФВ. В случае наличия вышеперечисленного, но ФВ ЛЖ 40-49%, больного рассматривают как имеющего ХСНпФВ (табл. 2.39).

Гипертрофию ЛЖ диагностируют при значениях индекса массы миокарда ЛЖ ≥115 г/м^2 у мужчин и ≥95 г/м^2 у женщин; дилатацию ЛП - при индексированном к площади поверхности тела объеме ЛП >34 мл/м^2; диастолическую дисфункцию ЛЖ - при значениях отношения E/e? ≥13 и средней e? <9 см/с.

Дифференциальная диагностика

Для проведения дифференциальной диагностики необходимо учитывать данные клинической картины, анамнез, результаты лабораторно-инструментальных методов исследований, которые позволяют в большинстве случаев подтвердить наличие СН и определить ее этиологию. Помимо скрининговых лабораторных обследований, для диагностики ОКС, острого ИМ как причины СН необходимо оценивать ЭКГ в динамике, определять тропонин, КФК и МВ-КФК. Для исключения ТЭЛА необходимо определение уровня D-димера и КТ-ангиография легких. Следует учитывать, что повышенная концентрация тропонина обнаруживается у многих пациентов с СН и ТЭЛА, часто без явной ишемии миокарда или острого коронарного события, за счет повреждения или некроза кардиомиоцитов.

Таблица 2.39. Критерии диагноза хронической сердечной недостаточности

Критерии	ХСНнФВ	ХСНпФВ	ХСНсФВ
1. Клинические данные	Симптомы и/или признаки СН*	Симптомы и/или признаки СН*	Симптомы и/или признаки СН*
2. ФВ ЛЖ	<40%	40-49%	≥50%
3. НУП, ЭхоКГ		1. ↑ НУП**	1. ↑ НУП**
		2. а. Структурные изменения сердца (ГЛЖ, дила-тация ЛП) и/или б. ДД	2. а. Структурные изменения сердца (ГЛЖ, дилата-ция ЛП) и/или б. ДД
	2 критерия	4 критерия	4 критерия

* Признаки могут не наблюдаться на ранних стадиях СН и у пациентов, леченных диуретиками; ** BNP >35 пг/ мл и/или NT-proBNP >125 пг/мл. ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка; ХСНнФВ - хроническая сердечная недостаточность с низкой (сниженной) ФВ ЛЖ; ХСНпФВ или ХСНсрФВ, - ХСН с промежуточной (средней) ФВ ЛЖ; ХСНсФВ - ХСН с сохраненной ФВ ЛЖ; НУП - натрийуретический пептид; BNP - мозговой натрийуретический пептид; NT-proBNP - N-терминальный фрагмент BNP; ГЛЖ - гипертрофия левого желудочка; ЛП - левое предсердие; ДД - диастолическая дисфункция.

Таблица 2.40. Причины повышения натрийуретических пептидов

Кардиологические	Некардиологические
СН	Пожилой возраст
ОКС	Ишемический инсульт
ТЭЛА	Субарахноидальное кровоизлияние (САК)
Миокардит	Нарушение функции почек
ГЛЖ	Дисфункция печени (в основном при ЦП с асцитом)
ГКМП или РКМП	Тяжелые инфекции (в том числе тяжелая пневмония и сепсис)
Врожденные и приобретенные пороки сердца	Паранеопластический синдром
Предсердные и желудочковые тахиаритмии, в том числе ФП	ХОБЛ
Кардиоверсия, разряды ИКД	Обструктивное апноэ во сне
Ушиб сердца	ЛГ
Хирургические вмешательства на сердце	Анемия
Перикардит	Тяжелые метаболические и гормональные нарушения (например, тиреотоксикоз, диабетический кетоацидоз)
Кардиотоксическое действие химиотерапии	Сильные ожоги

При оценке уровня НУП необходимо учитывать неспецифичность этого показателя и возможность его повышения при ряде других состояний (табл. 2.40).

При ХСН отсутствуют, как правило, па-тогномоничные симптомы, в связи с чем ее необходимо дифференцировать с рядом заболеваний, имеющих сходную клиническую картину и симптомы, в первую очередь одышку, отеки и др. (табл. 2.41).

С целью дифференциальной диагностики рекомендуется проведение ЭКГ, рентгенографии органов грудной клетки, ЭхоКГ, измерение уровня НУП и ряд других обследований.

У мультиморбидных больных возможно сочетание нескольких причин развития одышки, отеков и других симптомов и признаков ХСН (например, у больных с ХСН возможно развитие ТЭЛА). При этом должны одновременно быть в наличии и клинические, и лабораторные, и инструментальные признаки двух и более заболеваний, которые могут являться причинами одышки или отеков.

Таблица 2.41. Заболевания, сопровождающиеся одышкой

Группа заболеваний	Нозологии
Рестриктивная патология органов дыхания	• Пневмония. • Туберкулез. • Рак легкого. • Интерстициальные заболевания легких (>300 нозологий, самые частые: идиопатический легочный фиброз, саркоидоз, экзогенный аллергический альвеолит, пневмокониоз). • Эмфизема легких. • Респираторный дистресс-синдром взрослых. • Пневмоторакс. • Плевральный выпот
Обструктивная патология органов дыхания	• ХОБЛ. • БА
Патология сосудов легких	• ТЭЛА. • Тромбоз легочной артерии и ее ветвей. • Легочные васкулиты
Заболевания, связанные с уменьшением подвижности грудной клетки	• Деформации грудной клетки (кифоз, сколиоз, кифосколиоз). • Переломы ребер и позвоночника. • Нарушение функции периферических нервов (синдром Гийена-Барре), полиомиелит. • Нарушения нервно-мышечной передачи (миастения). • Утомление или атрофия дыхательных мышц. • Снижение эффективности работы дыхательной мускулатуры
Заболевания, связанные с нарушением центральной регуляции дыхания	• Отек головного мозга, захватывающий его стволовые отделы и область дыхательного центра. • Инсульт. • Черепно-мозговая травма. • Нейроинфекция. • Гипоксия головного мозга
Заболевания, связанные с токсическим воздействием на дыхательный центр	• Диабетическая кома. • Уремия. • Печеночная кома. • Суррогаты алкоголя. • Любые заболевания и синдромы, сопровождающиеся метаболическим ацидозом. • Передозировка ЛС
Заболевания, связанные с повышением метаболических потребностей тканей	• Анемия. • Гипертиреоз. • Беременность
Ожирение	
Детренированность	

Структура диагноза

При формулировке диагноза у больных с СН должна указываться основная нозологическая форма, которая является причиной ее развития, ФВ ЛЖ, стадия и ФК ХСН. Показания к госпитализации: 1) IV ФК ХСН, при неэффективности лечения в амбулаторных условиях;

2) необходимость парентерального введения диуретиков, вазодилататоров или положительных инотропных препаратов;

3. НР сердца: устойчивая ЖТ, пароксизмы ЖТ, сопровождающиеся нарушением состояния больного, синкопаль-ные состояния, наджелудочковые НР сердца, ухудшающие течение ХСН.

Лечение

Цель лечения больных с ХСН - улучшение клинического статуса, функциональной способности и прогноза.

Немедикаментозное лечение

Диетические рекомендации больным с ХСН.

■ Ограничение приема поваренной соли:
- I ФК - не употреблять соленую пищу (до 3 г соли);

- II ФК - плюс не досаливать пищу (до 1,5 г соли);

- III ФК - плюс продукты со сниженным содержанием соли и приготовление без соли (<1 г соли).

■ Ограничение потребления жидкости актуально только при декомпенсирован-ном состоянии, требующем внутривенного введения диуретиков. В обычных ситуациях объем жидкости не рекомендуют увеличивать более 2 л в сутки.

■ Пища должна быть калорийной, легко усваиваться, с достаточным содержанием витаминов, белка.

■ Алкоголь строго запрещен для больных с алкогольной КМП. Для всех остальных больных ХСН ограничение приема алкоголя имеет вид обычных рекомендаций.

■ Покой не показан при ХСН. Физическую реабилитацию рекомендуют всем больным со стабильным течением ХСН I- IV ФК. Противопоказаниями к проведению физической реабилитации являются активный миокардит, клапанные стенозы, цианотичные врожденные пороки сердца, НР высоких градаций, приступы стенокардии у больных с низкой ФВ ЛЖ.

■ Целесообразно использование вакцин против гриппа и гепатита В (ГВ).

■ Не рекомендовано пребывание в условиях высокогорья, высоких температур, влажности. Желательно проводить отпуск в привычной климатической зоне. При выборе транспорта предпочтение отдается авиаперелетам.

■ Курение не рекомендовано всем больным с ХСН.

■ Обучение больного и его ближайших родственников приемам контроля за течением ХСН и методам самопомощи при регулярном контакте с лечащим врачом для своевременной коррекции состояния и предупреждения декомпенсаций.

Медикаментозное лечение больных хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса

Выделяют две группы ЛС для лечения больных с ХСНнФВ: снижающие смертность и не влияющие на прогноз при этой патологии (рис. 2.10).

Алгоритм ведения больных с ХСН и низкой ФВ ЛЖ представлен на рис. 2.11.

Ингибиторы ангиотензинпревращаю-щего фермента

Всем больным с ХСНнФВ необходимо назначить ИАПФ со стартовых доз и постепенно увеличивать дозу под контролем АД, уровня креатинина и калия крови до целевой (оптимальной) дозы (табл. 2.42).

ИАПФ показаны всем больным с ХСНнФВ для снижения риска смерти, повторных госпитализаций и улучшения клинического состояния.

Противопоказания к назначению

ИАПФ:

1) аллергическая реакция (ангионевро-тический отек, сыпь и т.п.);

2) двусторонний стеноз ПА или стеноз ПА единственной почки;

3) беременность;

4) клинически явная гипотония (САД <85 мм рт.ст.).

Антагонисты рецепторов 1-го типа ангиотензина II (АРА II)

При непереносимости ИАПФ вследствие аллергических реакций или кашля для снижения комбинации риска смерти и госпитализаций необходимо назначать АРА II (табл. 2.43).

Рис. 2.10. Лекарственные препараты для лечения хронической сердечной недостаточности с фракцией выброса левого желудочка <40%

Таблица 2.42. Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента и дозы, применяемые для лечения хронической сердечной недостаточности

ИАПФ	Стартовая доза, мг	Целевая доза, мг
Каптоприл	6,25×3 (2) р/сут	25×3 (2) р/сут
Эналаприл	2,5×2 р/сут	10×2 р/сут
Лизиноприл	2,5-5,0×1 р/сут	10×1 р/сут
Рамиприл	2,5×1 р/сут	10×1 р/сут

Трандолаприл	0,5×1 р/сут	4×1 р/сут

Начинать лечение необходимо со стартовой дозы с постепенным ее увеличением под контролем АД, уровня креатинина и калия крови до целевой. Противопоказания к назначению АРА II такие же, как и к назначению ИАПФ.

β-Адреноблокаторы

β-АБ, как и ИАПФ, должны применяться у всех больных ХСНнФВ для снижения риска смерти и повторных госпитализаций. Четыре β-АБ рекомендованы при ХСН (табл. 2.44).

Лечение β-АБ при ХСН начинается со стартовой дозы, которая составляет ⅛ терапевтической дозы. Дозы следует увеличивать (титровать) медленно (не чаще 1 раза в 2 нед, а при сомнительной переносимости и чрезмерном снижении АД - 1 раз в месяц) до достижения оптимальной дозы. Оптимальная дозировка β-АБ у каждого больного ХСН с синусовым ритмом определяется снижением ЧСС до уровня <70 в минуту. Пациентов, находящихся на лечении нерекомендованными β-АБ (чаще всего атенололом или метопролола тартратом короткого действия), необходимо переводить на рекомендованные β-АБ.

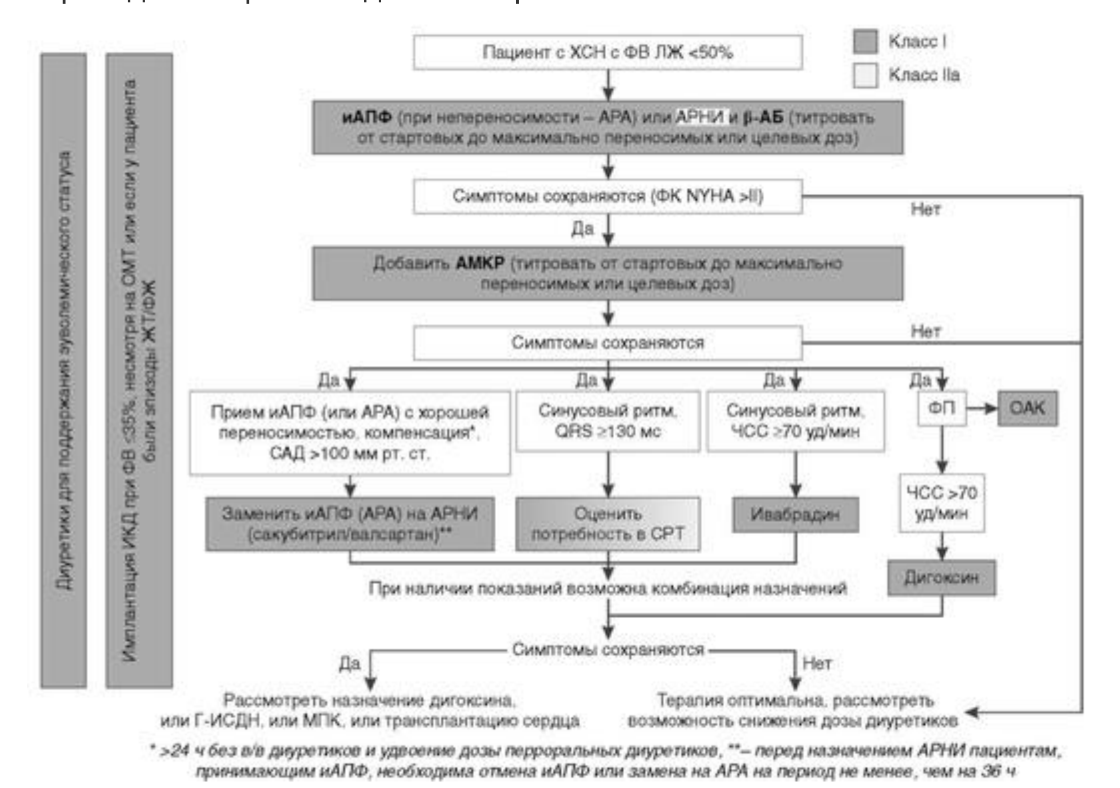


Рис. 2.11. Алгоритм ведения больных с хронической сердечной недостаточностью с фракцией выброса левого желудочка <40%.

Примечание: ХСН - хроническая сердечная недостаточность; ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка; АПФ - ангиотензинпревращающий фермент; АРА - антагонист рецепторов ангиотензина; β-АБ - β-адреноблокаторы; АМКР - антагонисты минералокортикоидных рецепторов; ОМТ - оптимальная медикаментозная терапия; ИКД - имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор; ЖТ - желудочковая тахикардия; ФЖ - фибрилляция желудочков; САД - систолическое АД; СРТ - сердечная ресинхронизирующая терапия; ФП - фибрилляция предсердий; ЧСС - частота сердечных сокращений; ОАК - пероральные антикоагулянты; АРНИ - антагонист рецепторов ангиотензина и неприлизина; Г - гидралазин; ИСДН - изосорбида динитрат; МПК - механическая поддержка кровообращения

Таблица 2.44. β-Адреноблокаторы и их дозы, применяемые для лечения хронической сердечной недостаточности

β-АБ	Стартовая доза, мг	Целевая доза, мг
Бисопролол	1,25×1 р/сут	10×1 р/сут
Карведилол	3,125×2 р/сут	25×2 р/сут
Метопролол замедленного высвобождения	12,5×1 р/сут	100×1 р/сут
Небиволол	1,25×1 р/сут	10×1 р/сут

Противопоказания к назначению β-АБ:

1) БА;

2) клинически явная брадикардия (<50 в минуту);

3) клинически явная гипотония (САД <85 мм рт.ст.);

4) АВ-блокада II степени и более;

5) тяжелый облитерирующий эндарте-риит и атеросклероз нижних конечностей.

Наличие ХОБЛ не является противопоказанием к назначению β-АБ. Необходимо сделать попытку к их назначению, начиная с малых доз и придерживаясь медленного титрования. Лишь при обострении симптомов бронхообструкции на фоне лечения β-АБ от их применения придется отказаться. Препаратом выбора в такой ситуации являются высокоселективные β_1-блокаторы бисопролол и небиволол.

При непереносимости и противопоказаниях к β-АБ у больных ХСНнФВ с синусовым ритмом и ЧСС >70 в минуту рекомендовано назначение ингибитора If-каналов ивабрадина.

Диуретики

При наличии застойных явлений (отеков, мелкопузырчатых хрипов в нижних отделах легких, набухания шейных вен, гидроторакса, гидроперикарда, асцита и т.п.) больным с ХСН, помимо ингибиторов АПФ/АРА II и β-АБ, для улучшения клинической симптоматики и снижения риска повторных госпитализаций необходимо назначение диуретиков.

Лечение диуретиками необходимо начинать с малых доз (особенно у больных, не получавших ранее мочегонных препаратов), в последующем подбирая дозу по принципу *quantum satis* - столько, сколько нужно.

Выделяют 2 фазы диуретической терапии при ХСН.

1. Активная (при наличии застойных явлений): количество выделенной мочи должно быть на 1 -1,5 л в сутки больше количества принятой жидкости, снижение веса приблизительно на 1 кг/сут. Более стремительная дегидратация приводит к чрезмерной гиперактивации нейрогормонов, «рикошетной» задержке жидкости в организме, развитию электролитных, гормональных, аритмических и тромботических осложнений. Комбинируются петлевые диуретики то-расемид или фуросемид с диуретической дозой АМКР 100-300 мг/сут. Торасемид имеет преимущества над фуросемидом по силе действия, степени всасываемости (удобство приема внутрь), длительности действия (лучше переносимость при меньшей частоте мочеиспусканий), положительному влиянию на нейрогормоны (меньше электролитных нарушений, уменьшение прогрессирования фиброза миокарда и улучшение диа-столического наполнения сердца) (табл. 2.45).

2. Поддерживающая (для поддержания эуволемического состояния после достижения компенсации явлений ХСН): количество выделяемой жидкости должно быть на 150-200 мл/сут больше количества потребляемой/вводимой жидкости (диурез + 150-200 мл/сут) и масса тела должна быть стабильной при ежедневном приеме мочегонных.

После достижения эуволемии диуретики назначаются ежедневно в минимальных дозах, позволяющих поддерживать сбалансированный диурез. Для поддержания оптимального кислотно-основного состояния, сохранения чувствительности к петлевым диуретикам и нормализации почечного кровотока 1 раз в 2 нед рекомендуются 4-5-дневные курсы ингибитора карбоангидразы ацетазоламида (0,75 мг/сут). При назначении диуретиков необходимо помнить, что нельзя использовать тиазиды при СКФ <30 мл/мин/1,73 $м^2$, за исключением случаев, когда их назначают вместе с петлевыми диуретиками для преодоления диуретикорезистентности.

Если при назначении больному с ХСН комбинации ИАПФ/АРА II, β-АБ и диуретика отсутствуют клинические проявления ХСН (одышка, слабость, утомляемость, сердцебиение, отеки), то необходимо продолжить лечение этими препаратами!!!

В последующем возможно попытаться снизить дозу диуретиков, но при появлении после этого клинической симптоматики - вернуться к исходной дозе диуретика.

Антагонисты минералокортикоидных рецепторов

При сохранении клинических симптомов ХСН на фоне приема больным

с ХСНнФВ комбинации ИАПФ/АРА II,

β-АБ и диуретика необходимо добавить к этой комбинации АМКР (табл. 2.46). Противопоказания к назначению АМКР:

1. СКФ <30 мл/мин/1,73 $м^2$, особенно в сочетании с другим блокатором РААС, из-за риска развития дисфункции почек и гиперкалиемии;

2. гиперкалиемия >5,5 ммоль/л.

Таблица 2.45. Диуретики и их дозы, применяемые для лечения хронической сердечной недостаточности

Препараты		Показания	Стартовая доза	Максимальная доза
Тиазидные	Гидрохлоротиазид	II-III ФК (СКФ >30 мл/мин)	2,5 мг×1-2 р/сут	200 мг/сут
	Индапамид SR	II ФК (СКФ >30 мл/мин)	1,5 мг×1 р/сут	4,5 мг/сут
Петлевые	Фуросемид	II-IV ФК (СКФ >5 мл/мин)	20 мг×1-2 р/сут	600 мг/сут
	Торасемид*	I-II ФК	2,5 мг×1 р/сут	5 мг/сут
	Торасемид	II-IV ФК (СКФ >5 мл/мин)	10 мг× 1 р/сут	200 мг/сут
Ингибиторы карбоанги-драз	Ацетазоламид	Легочно-сердечная недостаточность, апноэ во сне, резистентность к активным диуретикам	250 мг×1-3-4 дня с перерывами 10-14 дней*	750 мг/сут
Калийсбе-регающие	Спиронолактон**	Декомпенсация ХСН	50 мг×2 р/сут	300 мг/сут
	Триамтерен***		50 мг×2 р/сут	200 мг/сут

Примечание: ХСН - хроническая сердечная недостаточность; СКФ - скорость клубочковой фильтрации; ФК - функциональный класс; * - при выраженном апноэ во сне ацетазоламид назначается в дозах 250-500 мг ежедневно, за 1 ч до сна; ** - применение спиронолактона при обострении ХСН вместе с петлевыми диуретиками именно в качестве *калийсберегающего диуретика;* *** - применение неконкурентных антагонистов альдостерона должно ограничиваться лишь случаями гипокалиемии на фоне лечения активными диуретиками при непереносимости или невозможности использования спиронолактона.

Таблица 2.46. Антагонисты минералокортикоидных рецепторов и их дозы, применяемые для лечения хронической сердечной недостаточности

Препарат	Стартовая доза, мг	Целевая доза, мг
Эплеренон	25×1 р/сут	50×1 р/сут
Спиронолактон	25×1 р/сут	50×1 р/сут

При сохранении клинически выраженной ХСН и ФВ ЛЖ 35% и меньше, несмотря на прием комбинации ИАПФ/АРА II, β-АБ, диуретика и АМКР, необходимо рассмотреть 3 варианта ведения больного:

1. при синусовом ритме и ЧСС ≥70 в минуту - добавить к этой комбинации блокатор If-каналов ивабрадин;

2. при синусовом ритме и длительности интервала *QRS* 130 мс или больше - рассмотреть вопрос о сердечной ре-синхронизирующей терапии;

3. при хорошей переносимости ИАПФ/ АРА - заменить ИАПФ или АРА на антагонист рецепторов ангиотензина и неприлизина (АРНИ).

Антагонисты рецепторов неприлизина и ангиотензина

АРНИ рекомендуются больным ХСНнФВ стабильного течения с САД >100 мм рт.ст., при переносимости ИАПФ/ АРА II. Назначение АРНИ возможно больным ХСНнФВ стабильного течения в качестве стартовой терапии (вместо ИАПФ).

Перевод больных на прием АРНИ [в стартовой дозе 100 (49/51) мг 2 р/день не ранее чем через 36 ч после приема последней дозы ИАПФ/АРА, с последующей титрацией дозы до 200 (97/103) мг 2 р/день].

Комбинация двух блокаторов РАС (исключая АМКР) не рекомендуется для лечения больных ХСН в связи с существенным ростом серьезных нежелательных явлений, включающих гипотонию и ухудшение функции почек.

Тройная нейрогормональная блокада: ИАПФ (при непереносимости АРА) или АРНИ (при стабильной ХСН с САД>100 мм рт.ст.) в сочетании с β-АБ и АМКР является основой терапии ХСНнФВ.

Ивабрадин

При сохранении клинически выраженной ХСН на фоне синусового ритма с ЧСС ≥70 в минуту необходимо добавить к комбинации АПФ/АРА II, β-АБ, диуретика и АМКР ивабрадин в стартовой дозе 5 мг 2 р/сут, целевой - 7,5 мг 2 р/сут. Ивабрадин замедляет ЧСС путем инги-бирования If-каналов в синусовом узле, и поэтому его следует использовать только у пациентов с синусовым ритмом.

Сердечная ресинхронизирующая терапия

При сохранении клинически выраженной ХСН на фоне приема ингибитора

АПФ/АРА II, β-АБ, диуретика и АМКР и при синусовом ритме с *QRS* ≥130 мс необходимо рассмотреть вопрос о необходимости сердечной ресинхронизирующей терапии - метода восстановления функции сердца с помощью коррекции нарушенной внутрисердечной проводимости.

Имплантируемый кардиовертер-дефибриллятор

Всем больным с ХСНнФВ, перенесшим гемодинамически значимую ЖТ или ФЖ, показана имплантация кардиовертера-де-фибриллятора.

Показания для ИКД с целью первичной профилактики ВСС: клинически выраженная ХСНнФВ, несмотря на проведение оптимальной медикаментозной терапии в течение

3 мес; предполагаемая продолжительность жизни с I-II ФК по классификации NYHA более одного года; наличие ИБС или ДКМП.

ИКД не рекомендуется в течение 40 дней после ИМ и при ХСН IV ФК, за исключением кандидатов на сердечную ресинхро-низирующую терапию или трансплантацию сердца.

Сердечные гликозиды при хронической сердечной недостаточности с низкой фракцией выброса

Назначение дигоксина рекомендовано больным с ХСНнФВ при тахисистоличе-ской форме ФП, а также с клинически выраженной компенсированной ХСНнФВ и синусовым ритмом при оптимальной медикаментозной терапии, наличии нескольких эпизодов декомпенсации ХСН в течение года, ФВ ЛЖ ≤25%, дилатации ЛЖ и III-IV ФК.

Для контроля частоты сокращений желудочков при ФП и ХСН I-III ФК в качестве терапии первой линии рекомендуются β-АБ.

Применение дигоксина следует рассмотреть при сохранении высокой частоты сокращений желудочков на фоне лечения β-АБ или при наличии резистентности/противопоказаний к их приему.

Целевой уровень частоты сокращений желудочков в покое при ХСН и ФП составляет 60-100 в минуту.

При невозможности определения концентрации дигоксина прием препарата может быть продолжен в малых дозах (0,25-0,125 мкг) в случае, если нет данных о гликозидной интоксикации [в дозе не более 0,125 мг при массе тела <60 кг (особенно у женщин), в возрасте >75 лет и при СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2].

Оральные антикоагулянты

Оральные антикоагулянты рекомендованы больным ХСН с пароксизмальной, персистирующей и постоянной ФП при сумме баллов по шкале CHA2DS2VASc ≥2 или внутрисердечным тромбозом.

При неклапанной ФП предпочтение отдается новым оральным антикоагулянтам (НОАК) вместо антагонистов витамина К (АВК). Применение НОАК противопоказано при наличии механических клапанов, митральном стенозе (МС), СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2.

Гепарин

Назначение гепарина или низкомолекулярных гепаринов (НМГ) сроком минимум 7 дней должно быть рассмотрено у больных ХСНнФВ при наличии венозного тромбоза, ТЭЛА или декомпенсации ХСН, требующей соблюдения постельного режима (≥3 дней), для снижения риска тромбоэмболий, улучшения прогноза и снижения риска госпитализаций с последующим переводом на АВК (с контролем МНО) или НОАК.

При наличии венозного тромбоза и ТЭЛА у больных с ХСН возможна альтернативная терапия пероральными ингибиторами Ха фактора вместо гепарина: апиксабан 10 мг × 2 р/день в течение 7 дней с последующим переводом на 5 мг × 2 р/день или ривароксабан 15 мг × 2 р/день в течение 21 дня с переводом на 20 мг × 1 р/день.

Длительность антикоагулянтной терапии при первом эпизоде венозного тромбоза или ТЭЛА составляет до 3 мес, а при повторных эпизодах должна быть более продолжительной, в этих случаях следует предпочесть НОАК. При невозможности антикоагулянтной терапии назначается ацетилсалициловая кислота.

Ацетилсалициловая кислота

Назначение ацетилсалициловой кислоты возможно больным, перенесшим ОКС в течение последних 8 нед и подвергнутым процедурам чрескожного внутрисосудистого воздействия в течение последнего года.

Периферические вазодилататоры

Периферические вазодилататоры (ги-дралазин и/или нитраты) показаны для устранения приступов стенокардии при неэффективности всех вышеописанных методов лечения.

Трансплантация сердца

Пересадка сердца является общепринятым методом лечения терминальной стадии ХСН, а при условии соблюдения критериев отбора больных значительно увеличивает выживаемость пациентов, повышает толерантность к физической нагрузке и качество жизни по сравнению с традиционным лечением.

Лекарственные препараты, способные навредить больным с хронической сердечной недостаточностью с низкой фракцией выброса

При лечении больных с ХСН необходимо избегать назначения тиазолидиндионов, НПВП и ингибиторов ЦОГ-2, дилтиазема или верапамила, АРА (или ингибитора ренина) в комбинации ИАПФ+АМКР.

Препараты, возможные к применению у больных хронической сердечной недостаточностью с сохраненной фракцией выброса и хронической сердечной недостаточностью с промежуточной фракцией выброса

1. Диуретики - для улучшения самочувствия за счет устранения застойных явлений. Предпочтительно назначение торасемида вследствие меньшего калийуретического действия и наличия антифибротического эффекта на миокард.

2. Блокаторы медленных кальциевых каналов, ИАПФ - для улучшения расслабления ЛЖ.

3. Верапамил и дилтиазем - для снижения ЧСС в случае непереносимости β-АБ и при отсутствии выраженной ХСН.

4. ИАПФ/АРА, АМКР - для антифибротического действия.

5. β-АБ, дигоксин, антиаритмические препараты (ААП) - для контроля ЧСС.

Выбор препаратов этих групп объясняется их применением для лечения заболеваний, часто сопровождающих ХСНсФВ и/или являющихся ее причиной, - АГ и ГЛЖ, ИБС, СД, ожирение, ХБП и т.д.

Острая сердечная недостаточность

Определения, терминология

Острая сердечная недостаточность

(ОСН) представляет собой состояние, характеризующееся внезапным/быстрым появлением или резким ухудшением симптомов и признаков СН, вплоть до развития сердечной астмы, отека легких или кардиогенного шока (КШ), вследствие острого нарушения структуры и функции сердца, приводящее к прогрессирующим нарушениям деятельности других органов и систем.

Сердечная астма - вариант острой левожелудочковой СН, связанный с выраженным отеком стенки бронхов, проявляющийся приступами одышки и удушья.

Кардиогенный отек легких - вариант острой левожелудочковой СН, связанный с пропотеванием плазмы крови в интер-стициальную ткань легких и в альвеолы,

проявляющийся тяжелым удушьем, цианозом и клокочущим дыханием (тяжелый респираторный дистресс).

Кардиогенный шок - самый тяжелый вариант острой левожелудочковой СН, связанный со значительным повреждением миокарда ЛЖ, проявляющийся тяжелой гипотонией - снижением САД <80 мм рт.ст. (у пациентов с гипертонией в анамнезе САД может быть выше 80-90 мм рт.ст.), продолжающейся более 30 мин, выраженным снижением сердечного индекса обычно <1,8 л/мин/м^2 и повышенным давлением заклинивания легочной артерии >18 мм рт.ст., что ведет к органной гипоперфузии. Часто сочетается с кардиогенным отеком легких.

Острая декомпенсированная СН - период течения ХСН, который характеризуется быстрым (в течение нескольких часов, дней) или постепенным (в течение нескольких недель) усугублением симптомов и признаков СН на фоне длительно существующего нарушения структуры и функции сердца. Это своего рода обострение ХСН, или ОСН на фоне ХСН.
ОСН, в том числе острая декомпенсиро-ванная СН, - опасные для жизни состояния, требующие неотложного медицинского вмешательства и госпитализации в стационар.

Клиническая классификация ОСН.

1. С явлениями застоя (влажный профиль) и без них (сухой профиль).

2. С периферической гипоперфузией (холодный профиль) и без (теплый профиль).

К проявлениям застоя по малому кругу кровообращения относятся ортопноэ, пароксизмальная ночная одышка, застойные хрипы в легких; по большому кругу кровообращения - набухание шейных вен, периферические отеки, гепатомегалия, гепатоюгулярный рефлюкс, асцит.

Клинические проявления гипоперфу-зии - нарушение сознания, олигурия или анурия, холодный пот, мраморность, бледность, влажность кожных покровов, холодные влажные конечности, слабый нитевидный пульс. Гипоперфузия не является синонимом гипотонии (САД <90 мм рт.ст.), а гипотония не означает наличие гипоперфузии, но гипоперфузия часто сопровождается гипотонией и снижением пульсового АД <20-25 мм рт.ст.

В зависимости от наличия/отсутствия застоя и гипоперфузии выделяют 4 клинических профиля у больных ОСН:

1) теплый и влажный (хорошая перфузия при наличии застоя) - наиболее распространен;

2) холодный и влажный (гипоперфузия и застой);

3) холодный и сухой (гипоперфузия без застоя);

4) теплый и сухой (компенсирован; нормальная перфузия без застоя).

Диагностика

Для установления диагноза ОСН необходимы тщательный сбор анамнеза, выявление провоцирующих факторов и причин развития, симптомов и признаков застоя и/или гипоперфузии, ЭКГ, рентгенография грудной клетки, ЭхоКГ и лабораторные обследования, в том числе на специфические биомаркеры.

ЭКГ позволяет диагностировать основное заболевание сердца (ОКС, ИМ) и осложнения (ФП и др.), приведшие к развитию ОСН.
При рентгенографии органов грудной клетки при ОСН выявляются признаки венозного застоя, интерстициального или альвеолярного отека легких, гидроторакс, кардиомегалия. Рентгенография позволяет провести дифференциальную

диагностику между СН и внесердечными заболеваниями, в том числе инфекционными/ воспалительными поражениями легких, диссекцией аорты и др.

Экстренная ЭхоКГ показана всем пациентам с гемодинамической нестабильностью (САД <90 мм рт.ст.), а также пациентам с подозрением на угрожающие жизни структурные или функциональные нарушения сердечной деятельности (механические осложнения, острую клапанную недостаточность, диссекцию аорты). Оптимальное время выполнения ЭхоКГ - первые 48 ч пребывания пациента в стационаре.

Уровень НУП следует измерять при поступлении у всех больных с подозрением на ОСН. Уровни BNP <100 пг/мл,

NT-proBNP <300 пг/мл исключают диагноз ОСН.

Помимо скрининговых лабораторных обследований (общий и биохимический анализы крови с определением креатини-на, натрия, калия, глюкозы, показателей функционального состояния печени), для диагностики ОКС, ИМ как причины ОСН необходимо определить тропонин, для диагностики ТЭЛА - D-димер. Так как гипотиреоз и гипертиреоз могут усугубить ОСН, следует проводить оценку ТТГ при впервые диагностированной ОСН.

Пациентам с ОСН показана пульсок-симетрия. Низкой сатурацией считаются значения показателя чрескожного насыщения крови кислородом (SpO_2) <90%. Нормальная SpO_2 не исключает ни гипок-семию - снижение значений парциального давления кислорода в артериальной крови (PaO_2) <80 мм рт.ст., ни тканевую гипоксию.

В случае ОСН на фоне ОКС показано проведение коронароангиографии.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику следует проводить со всеми состояниями, сопровождающимися одышкой: ОСН, ХОБЛ и ТЭЛА. Наиболее полезным и информативным исследованием в данном случае признана ЭхоКГ. При обнаружении рентгенологических признаков отека легких следует также исключить некардиальную его причину (острый респираторный дистресс-синдром, острое повреждение легких, токсическое поражение легких).

Лечение

Показания к госпитализации/ переводу пациентов с острой сердечной недостаточностью

Всем пациентам с подозрением на ОСН необходима быстрая транспортировка на носилках в ближайший стационар, предпочтительно с наличием отделения реанимации и интенсивной терапии. При этом пациентам с отеком легких необходимо придать положение с приподнятым головным концом, а пациента с КШ уложить, ножной конец приподнять.

Таблица 2.47. Пероральные препараты для лечения хронической сердечной недостаточности при острой декомпенсированной сердечной недостаточности в течение первых 48 ч

	Нормо-тония[a]/ Гипертония	АД, мм рт.ст.		ЧСС, в минуту		Калий крови, ммоль/л		Функция почек	
		85-100	<85	<60 ≥50	<50	≤3,5	>5,5	Кр <220, СКФ >30	Кр >220, СКФ <30
ИАПФ /АРА	Наблюдать/ увеличить	Уменьшить/ Отменить	Отменить	Не изменять	Не изменять	Наблюдать/ Увеличить	Отменить	Наблюдать	Отменить
ББ	Не изменять	Уменьшить/ Отменить	Отменить	Уменьшить	Отменить	Не изменять	Не изменять	Не изменять	Не изменять

АМКР	Не изменять	Не изменять	Отменить	Не изменять	Не изменять	Наблюдать/ Увеличить	Отменить	Уменьшить	Отменить
Диуретики	Увеличить	Уменьшить	Отменить	Не изменять	Не изменять	Наблюдать/ Не изменять	Наблюдать/ Увеличить	Не изменять	Наблюдать
Валсар-тан + саку-битрил	Наблюдать/ увеличить	Отменить	Отменить	Не изменять	Не изменять	Наблюдать/ Увеличить	Отменить	Наблюдать	Отменить
Другие вазоди-лататоры (Нитраты)	Увеличить	Уменьшить/ Отменить	Отменить	Не изменять	Не изменять	Не изменять	Не изменять	Не изменять	Не изменять
Другие ритмуре-жающие препараты (амиода-рон[р], БМКК, ива-брадин)	Наблюдать	Уменьшить/ Отменить	Отменить	Уменьшить/ Отменить	Отменить	Наблюдать/ Отменить (*)	Не изменять	Не изменять	Не изменять

ИАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; АРА - антагонисты рецепторов к ангиотензину; БМКК - блокаторы медленных кальциевых каналов; Кр - креатинин сыворотки крови (мкмоль/л); СКФ - скорость клубочковой фильтрации, мл/мин/1,73м^2; АМКР - антагонисты минералокортикоидных рецепторов;
(*) амиодарон; [a] - 110-140 мм рт.ст.

Пациентам с ОСН необходим неинвазив-ный мониторинг жизненно важных кардиореспираторных функций, в том числе пульсоксиметрия, измерение АД, ЧД и непрерывная ЭКГ. Также следует контролировать диурез. Рутинная катетеризация мочевого пузыря не рекомендуется, она должна быть рассмотрена при темпе диуреза <20 мл/мин.

Респираторная поддержка

Кислородотерапия (ингаляция 40-60% кислородом со скоростью 4-8 л/мин через маску) рекомендуется пациентам с ОСН и SpO_2 <90% и/или PaO_2 <60 мм рт.ст. до устранения гипоксемии (до повышения SpO_2 >90%)

Неинвазивная вентиляция легких (постоянное положительное давление в ДП или двухфазное положительное давление в ДП) рекомендована пациентам с респираторным дистрессом (ЧД >25 в минуту и SpO_2 <90%).

Пероральная терапия хронической сердечной недостаточности при острой декомпенсированной сердечной недостаточности

Пероральная терапия ХСН при острой декомпенсированной СН должна продолжаться, кроме случаев гемодинамической нестабильности (симптоматической гипо-тензии, гипоперфузии, брадикардии), ги-перкалиемии или тяжелой почечной недостаточности (табл. 2.47).

При впервые диагностированной ОСН после стабилизации состояния пациента (адекватный диурез, уменьшение одышки и признаков застоя, нормализация АД) следует попытаться начать терапию, рекомендованную больным с ХСН, включая ИАПФ, или АРА, или АРНИ; β-АБ и др. с учетом противопоказаний к их применению.

Литература

1. Беленков Ю.Н. Национальное руководство. Кардиология. Краткое издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 816 с.

2. Мареев В.Ю., Фомин И.В., Агеев Ф.Т. и др. Клинические рекомендации. Хроническая сердечная недостаточность (ХСН) // Журнал сердечная недостаточность. 2017. Т. 18, №1. С. 3-40.

3. Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al.

2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC //Eur J Heart Fail. 2016. Vol. 18, N 8. P. 891-975.

4. Yancy C.W., Jessup M., Bozkurt B. et al., 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Clinical Practic Guidelines and the Heart Failure Society of America // Circulation. 2017. Vol. 136, N 6. P. e137-e161.

Ведение больных с клапанными пороками сердца

Эпидемиология

Клапанные пороки сердца (КПС) остаются актуальной проблемой современного здравоохранения. Полноценных сведений о распространенности КПС в настоящее время нет, что диктует необходимость проведения глобального эпидемиологического исследования с определением частоты встречаемости различных КПС в мире и отдельных регионах. Ведущими факторами формирования КПС в Российской Федерации на сегодняшний день являются ревматизм и дегенеративные изменения клапанов (вследствие миксоматоза, диспластических процессов, кальциноза), на которые приходится 46,6% общего числа операций по поводу приобретенных КПС.

Диагностика

К основным методам диагностики КПС относятся:

1) ЭхоКГ;

2) стресс-тесты;

3) МРТ сердца;

4) МСКТ;

5) биомаркеры крови;

6) катетеризация сердца;

7) коронароангиография.

Эхокардиография в диагностике клапанных пороков сердца

Трансторакальная ЭхоКГ показана всем пациентам с КПС. Она является ключевым методом диагностики (после оценки клинической картины), оценки тяжести, прогноза

и выбора тактики ведения у больных с КПС. Рекомендуется комплексный подход по различным критериям, а не отдельные измерения. При проведении ЭхоКГ необходимо обязательно оценивать дилатацию и функцию ЛЖ, ПЖ и систолическое давление в легочной артерии (СДЛА).

Чреспищеводная эхокардиография (ЧПЭхоКГ) показана при неудовлетворительном качестве трансторакальной ЭхоКГ, при подозрении на внутрисердечный тромбоз, дисфункцию протеза и инфекционный эндокардит (ИЭ).

Стресс-тесты

Показаниями для проведения стресс-тестов при КПС служат:

1) выявление симптомов во время и после физической нагрузки у бессимптомных больных или при неспецифической симптоматике, особенно при АС;

2. определение уровня физической активности, который можно рекомендовать пациенту, включая участие в спортивных соревнованиях.

Магнитно-резонансная томография сердца

Показания к проведению МРТ сердца:

1) неудовлетворительная визуализация при ЭхоКГ;

2) оценка объемов и функции ПЖ, особенно при ТР.

Мультиспиральная компьютерная томография сердца

Показания к проведению МСКТ сердца:

1) оценка тяжести КПС, особенно АС, и патологии грудной аорты;

2) решение вопроса о чрескатетер-ном вмешательстве, особенно перед транскатетерной имплантацией аортального клапана (ТИАК, TAVI);

3) КТ-ангиография может быть альтернативой коронароангиографии перед операцией по поводу тяжелого КПС для исключения ИБС при ее низком риске, при технических сложностях или высоком риске для коронароан-гиографии.

Биомаркеры крови

Биомаркеры крови могут иметь значение для стратификации риска и определения сроков вмешательства, особенно у бессимптомных пациентов.

Катетеризация сердца

Показания к проведению катетеризации сердца:

1) недостаточная информативность не-инвазивных методов исследований и несоответствие их данных клинической картине;

2) повышенное СДЛА является единственным показанием для хирургического вмешательства, для подтверждения данных ЭхоКГ.

Коронароангиография

Коронароангиография больным с КПС показана в следующих случаях.

1. Перед операцией по поводу тяжелого КПС (I, C[1]):

- при стенокардии, ИМ в анамнезе;
- подозрении на ишемию миокарда;
- систолической дисфункции ЛЖ;

- мужчинам старше 40 лет и женщинам в постменопаузе;

- при наличии одного и более сердечно-сосудистых факторов риска [курения, дислипидемии, уровня глюкозы плазмы натощак 5,6-6,9 ммоль/л, СД, ИМТ ≥30 кг/м^2, абдоминального ожирения (ОТ ≥94 см у мужчин, ≥80 см у женщин), ранних ССЗ в семье (<55 лет у мужчин, <65 лет у женщин)].

2. При умеренной и тяжелой вторичной МР (I, C).

Показания к реваскуляризации (АКШ и ЧКВ со стентированием) больным с КПС следующие.

1. АКШ рекомендуется пациентам с показаниями к операции на аортальном клапане (АК) или МК и стенозом КА ≥70% (I, C).

2. АКШ следует рассмотреть у пациентов с показаниями к операции на АК или МК и стенозом КА ≥50-70% (IIa, C).

3. ЧКВ следует рассмотреть у пациентов с показаниями к ТИАК и стенозом КА >70% в проксимальных сегментах (IIa, C).

4. ЧКВ следует рассмотреть у пациентов с показаниями к транскатетерному вмешательству на МК и стенозом КА >70% в проксимальных сегментах (IIa, C).

Аортальная регургитация

Аортальная регургитация (синонимы: аортальная недостаточность, недостаточность АК) - порок сердца, характеризующийся несмыканием створок АК, приводящий к обратному потоку крови во время диастолы в ЛЖ.

[1] Здесь и далее в скобках римскими цифрами с/без букв указаны степень (уровень) доказанности и буквами класс рекомендаций.

Классификация

Аортальную регургитацию можно разделить на 2 группы: первичную - связанную с изменением створок АК и вторичную - связанную с расширением корня и восходящего отдела аорты (табл. 2.48). Внутри каждой группы выделяют врожденную и приобретенную форму.

Чаще всего (в 2/3 случаев) аортальная регургитация развивается вследствие дегенеративных изменений трехстворчатого и двустворчатого АК. Двустворчатый клапан встречается у 2% населения. Другие причины аортальной регургитации - ИЭ, ревматизм, реже - диссекция аорты.

Таблица 2.48. Классификация аортальной регургитации

Вид	Первичная (клапанная)	Вторичная (связанная с расширением корня и восходящего отдела аорты)
Врожденная	1. Двустворчатый АК. 2. Четырехстворчатый АК. 3. Одностворчатый АК	1. Аневризма синуса Вальсальвы. 2. Коарктация аорты. 3. Мембранозный дефект межжелудочковой перегородки (турбулентный высокоскоростной поток через дефект приводит к пролапсу АК и аортальной регургитации)
Приобретенная	1. Кальциноз АК. 2. ИЭ. 3. Пролапс АК при дисплазиях соединительной ткани (синдромах Марфана, Элерса-Данло).	1. Атеросклероз, кальциноз аорты. 2. АГ. 3. Аневризма восходящего отдела аорты, в том числе расслаивающая (при синдромах Марфана, Элерса-Данло, других дисплазиях

	4. Ревматическая лихорадка (РЛ), РА, СКВ, анки-лозирующий спондилоартрит, артериит Такаясу, болезнь Уиппла, Крона, охроноз. 5. Лекарственное поражение клапана (алкалоиды спорыньи, анорексанты). 6. Травматические повреждения АК. 7. После чрескожной баллонной ангиопластики	соединительной ткани, системных васкулитах, сифилитическом мезаортите и др.). 4. Дилатация левых отделов сердца и фиброзного кольца АК. 5. Травматическое повреждение аорты

ЭхоКГ-критерии тяжелой аортальной регургитации

ЭхоКГ - основной метод диагностики и оценки тяжести аортальной регургитации. Для определения тактики ведения пациента крайне важно определить, является ли АС тяжелым. По ЭхоКГ-картине выделяют качественные, полуколичественные и количественные критерии тяжелой аортальной регургитации (табл. 2.50).

При наличии любого из указанных критериев АС (табл. 2.50) необходимо рассматривать как тяжелый. Рекомендуется интегративный подход к оценке степени тяжести аортальной регургитации и других КПС на основании наличия не одного, а нескольких различных критериев тяжести.

Алгоритм ведения пациентов с аортальной регургитацией

Для определения тактики лечения пациентов с хронической аортальной регургитацией необходимо оценить степень расширения восходящей аорты. При значительном расширении восходящей аорты (тип 1 аортальной регургитации) показана хирургическая операция. Если значительного расширения восходящей аорты нет, оценивают тяжесть аортальной регургитации. Если тяжелой аортальной регургитации нет, то больного наблюдают. При наличии тяжелой аортальной регургитации оценивается наличие клинической симптоматики. Если имеется тяжелая аортальная регургитация с клинической симптоматикой - показана хирургическая операция. Если у больного с тяжелой аортальной регургитацией клинической симптоматики нет, оценивают ФВ ЛЖ, КДР ЛЖ, конечный систолический размер ЛЖ. При ФВ ЛЖ ≤50%, или КДР ЛЖ >70 мм, или конечном систолическом размере ЛЖ >50 мм (или >25 мм/м^2 ППТ) показана хирургическая операция.
Если указанных изменений параметров ЭхоКГ нет, пациента наблюдают (рис. 2.12).

Острая аортальная регургитация в большинстве случаев обусловлена ИЭ и диссекцией аорты, лечится в соответствии со специализированными рекомендациями.

Таблица 2.49. Эхокардиографические критерии тяжелой аортальной регургитации

Качественные	Критерии
Морфология клапана	Молотящая створка АК/значительное нарушение смыкания створок АК
Поток регургитации при цветовом допплеровском картировании	Эксцентричный или широкий (>65% выходного отдела ЛЖ) центральный поток
Поток регургитации при постоянно-волновой доп-плерографии (CW)	Плотный
Другие	Голодиастолический обратный кровоток в нисходящей аорте (End-diastolic velocity >20 см/с)
Полуколичественные	
Ширина перешейка регургитации *(vena contracta),* мм	>6
Другие	Pressure half-time (время полуспада) <200 мс
Количественные	
Объем регургитации (RV), мл/сокращение	≥60

Эффективная площадь отверстия регургитации (ЭПРО), мм[2]	≥30
Расширение камер сердца	ЛЖ

Особенности хирургического лечения аортальной регургитации при расширении аорты независимо от тяжести аортальной регургитации

При дилатации аорты, независимо от степени тяжести аортальной регургита-ции, пациенту показано хирургическое вмешательство.

Молодым пациентам с дилатацией корня аорты и трехстворчатым АК рекомендуется пластика АК при условии ее выполнения опытными хирургами (I, C).

Значительным расширением аорты, при котором показано хирургическое лечение, считается диаметр восходящего отдела аорты ≥50 мм у пациентов с синдромом Марфана[2] (I, C). Также хирургическую операцию следует рассмотреть у пациентов с максимальным диаметром корня аорты:

■ ≥45 мм при синдроме Марфана при наличии дополнительных факторов риска

[2] Для диагностики синдрома Марфана можно использовать Приложения 1 и 2.

или у больных с мутациями TGFBR1 и TGFBR2 (включая синдром Loeys- Dietz) (IIa, C);

■ ≥50 мм при наличии двустворчатого АК с дополнительными факторами риска или при наличии коарктации аорты (IIa, C);

■ ≥55 мм для всех остальных (IIa, C). При хирургическом вмешательстве на

АК протезирование корня аорты или восходящего отдела аорты следует рассмотреть при его диаметре ≥45 мм, особенно при двустворчатом АК (IIa, C).

Медикаментозное лечение аортальной регургитации

Медикаментозное лечение показано при клинически явной аортальной регургита-ции, если не выполнено хирургическое лечение. После хирургического лечения при сохранении явлений СН или АГ назначаются ИАПФ или АРА и β-адреноблокаторы (ББ). При синдроме Марфана перед и после хирургического лечения ББ и/или лозартан замедляют развитие дилатации корня аорты и снижают риск аортальных осложнений. По аналогии с этим, до получения доказательств из соответствующих исследований, при двухстворчатом АК и дилатации корня аорты и/или восходящей аорты в клинической практике часто назначают ББ и лозартан.

Рис. 2.12. Алгоритм ведения пациентов с хронической аортальной регургитацией.

АР - аортальная регургитация; ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка; КДР ЛЖ - конечно-диасто-лический размер левого желудочка; КСР ЛЖ - конечно-систолический размер левого желудочка; ППТ - площадь поверхности тела

Аортальный стеноз

Аортальный стеноз (АС) (синоним: стеноз устья аорты) - порок сердца, характеризующийся деформацией створок АК и/ или сужением клапанного отверстия.

АС среди пациентов старше 65 лет встречается в 1-4% случаев. Среди женщин распространенность аортальных пороков составляет 1,4%, среди мужчин - 2,7%, среди лиц старше 65 лет - 10,7%. В исследовании Euro Heart Survey среди

10 207 пациентов с ОКС у 489 (4,8%) выявлено значительное поражение клапанов сердца: наиболее часто регистрировались ишемическая МР и АС вследствие каль-цификации клапана. АС является самым частым КПС, приводящим к необходимости хирургического вмешательства. Распространенность его растет в связи со старением популяции.

Классификация

Выделяют клапанный и неклапанный, врожденный и приобретенный АС (табл. 2.50). Вариантами врожденного клапанного АС являются двустворчатый и четырехстворчатый АК. Вариантами врожденного неклапанного АС являются надклапанный стеноз или подклапанный стеноз. При этом АК трехстворчатый, как в норме, но над или под АК имеется мембрана, обусловливающая картину АС. В качестве надклапанного АС ряд авторов рассматривают коарктацию аорты,

подклапанного - одну из форм ГКМП, называемую «идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз».

К приобретенному клапанному АС могут привести кальциноз АК, ИЭ на ранних стадиях, ревматизм. При ревматизме одновременно поражается МК. Следует помнить, что изолированный АС - неревматической этиологии.
Таблица 2.50. Классификация аортального стеноза

	Клапанный	Неклапанный
Врожденный	1. Двустворчатый АК. 2. Четырехстворчатый АК. 3. Одностворчатый АК	1. Надклапанная мембрана. 2. Подклапанная мембрана. 3. Коарктация аорты. 4. Туннелевидный АС. 5. Идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз
Приобретенный	1. Кальциноз АК. 2. Ревматическая болезнь сердца (РБС). 3. Формирование ревматоидных узелков в створках АК при РА. 4. Атеросклеротическое поражение АК при гипер-холестеринемии, гомозиготной гиперлипопротеи-демии II типа. 5. ИЭ (на ранних стадиях). 6. Охроноз	1. Идиопатический гипертрофический субаортальный стеноз

Пошаговый подход к оценке тяжести аортального стеноза

ЭхоКГ - основной метод диагностики АС, который позволяет оценить степень его тяжести. При оценке степени тяжести на АС при ЭхоКГ в первую очередь необходимо рассчитать максимальную скорость кровотока через АК (Vmax) и средний градиент давления на АК (ΔPср). В зависимости от этих показателей можно выделить два варианта: АС с низким градиентом и АС с высоким градиентом (рис. 2.13).

Высокий ударный индекс (УИ) обратим при анемии, гипертиреозе, артериовеноз-ных шунтах.

Псевдотяжелый АС - при нормализации потока Sao >1,0 см^2.

Дополнительные критерии, увеличивающие вероятность тяжелого АС при Sao ≤1,0 см^2 и среднем градиенте <40 мм рт.ст.: наличие типичных симптомов (обморок, стенокардия, СН), возраст >70 лет, гипертрофия ЛЖ, снижение продольной функции ЛЖ без других причин, ΔPср 30-40 мм рт.ст., Sao ≤0,8 см^2, УИ <35 мл/м^2, подтвержденное, помимо стандартной допплерографии, другими 3D ЧПЭхоКГ, МСКТ, МРТ или инвазивными данными; высокий индекс кальциноза по МСКТ.

АС с высоким градиентом характеризуется высокими значениями Vmax ≥4 м/с и ΔPср ≥40 мм рт.ст. У таких пациентов необходимо оценить УИ. Если при этом УИ невысокий, то имеет место тяжелый АС с высоким градиентом. Если УИ высокий, оценивается его обратимость. УИ обратим при анемии, гипертиреозе, артериовеноз-ных шунтах. При обратимости высокого УИ проводится повторная оценка при нормализации УИ. Если же высокий УИ не обратим, то АС расценивается как тяжелый.

АС с низким градиентом характеризуется Vmax <4 м/с, ΔРср <40 мм рт.ст. При этом необходимо рассчитать площадь отверстия АК (Sao). Если Sao >1,0 см^2, то АС считается умеренным. При Sao ≤1,0 см^2 необходимо исключить ошибки измерения.

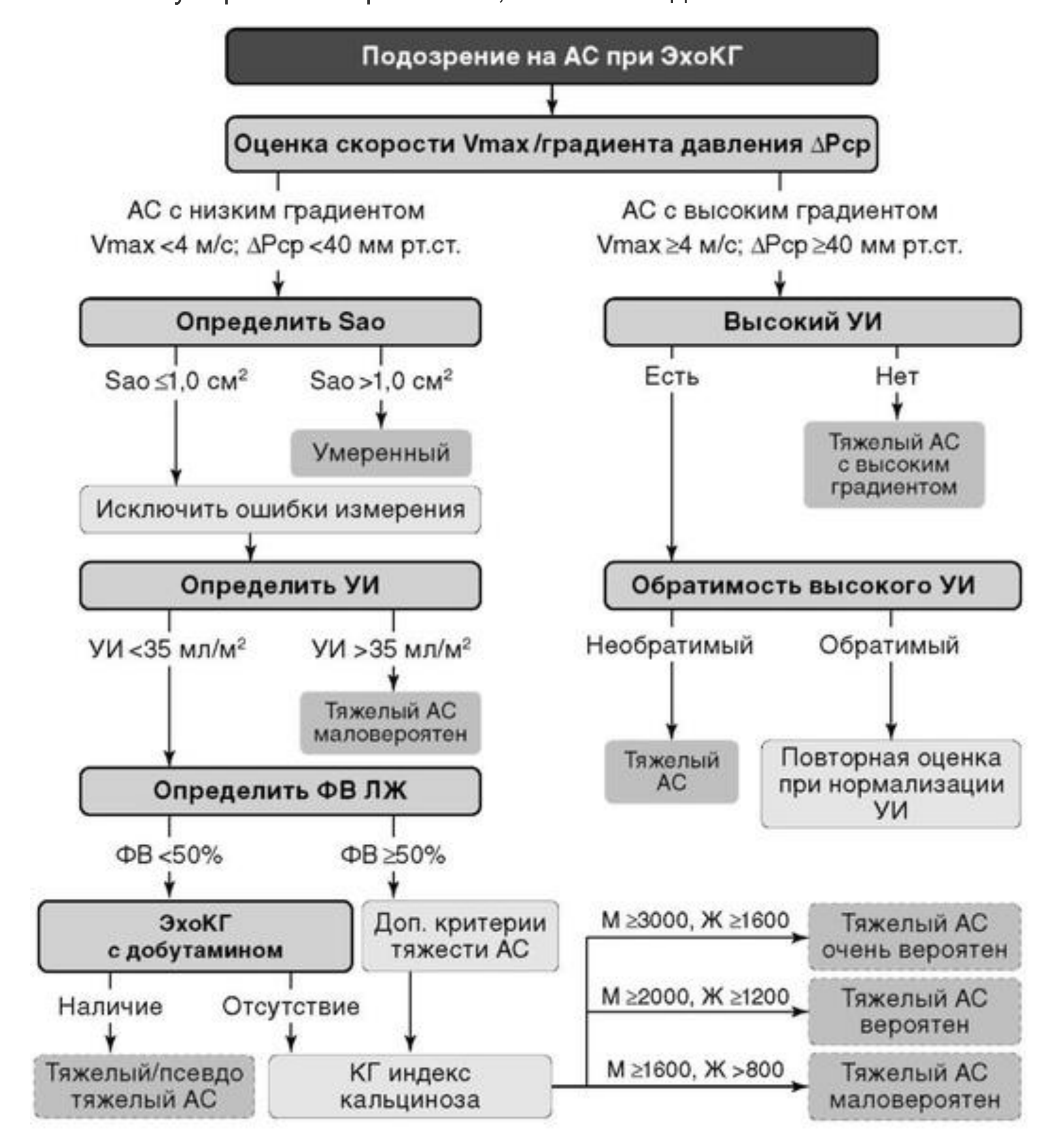


Рис. 2.13. Пошаговый подход к оценке тяжести аортального стеноза.
АС - аортальный стеноз; ЭхоКГ - эхокардиография; Sao - площадь аортального отверстия; УИ - ударный индекс, ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка; КТ - компьютерная томография; Vmax - максимальная скорость кровотока на аортальном клапане; Рср - средний градиент давления на аортальном клапане; М - мужчины; Ж - женщины

В случае их отсутствия нужно определить УИ. При УИ >35,0 мл/м^2 тяжелый АС маловероятен. Если УИ ≤35,0 мл/м^2, необходимо определить ФВ ЛЖ. При ФВ ЛЖ <50,0% показана стресс-ЭхоКГ с до-бутамином. При наличии резерва кровотока (увеличении УИ после введения до-бутамина) диагностируется тяжелый или псевдотяжелый АС. О псевдотяжелом АС говорят, если при нормализации потока Sao становится >1,0 см^2. При отсутствии резерва кровотока показано проведение МСКТ с определением индекса кальциноза АК. Если ФВ ЛЖ ≥50,0%, учитывают дополнительные критерии тяжести АС, увеличивающие вероятность наличия тяжелого АС, и также определяют КТ-индекс кальциноза АК.

Дополнительные критерии, увеличивающие вероятность тяжелого АС с низким градиентом при Sao ≤1,0 см².

1. Клинические критерии.

- Типичные симптомы (обморок, стенокардия, СН) при отсутствии других причин, объясняющих их наличие.

- Возраст >70 лет.

2. Эхокардиографические качественные критерии.

- Гипертрофия ЛЖ.

- Снижение продольной функции ЛЖ без других причин.

3. Эхокардиографические количественные критерии.

- Средний градиент давления на АК 30-40 мм рт.ст.

- Sao ≤0,8 см².

- Снижение УИ <35 мл/м², подтвержденное, помимо стандартной доп-плерографии, другими методиками, такими как 3D ЧПЭхоКГ, МСКТ,

МРТ, инвазивными данными.

- Индекс кальциноза по МСКТ:

о при значениях у мужчин ≥3000,

у женщин ≥1600 - тяжелый АС
очень вероятен; о при значениях у мужчин М ≥2000,

Ж ≥1200 - тяжелый АС вероятен; о при значениях у мужчин <1600,

у женщин <800 маловероятен.

Алгоритм ведения пациентов с тяжелым аортальным стенозом

Тактику ведения больных с тяжелым АС определяют в зависимости от наличия клинической симптоматики (рис. 2.14). При наличии клинической симптоматики учитывается наличие сопутствующих заболеваний - коморбидности. Если коморбидность имеется, то оптимальный вариант ведения больного - медикаментозная терапия. Если нет коморбидности, оценивается риск хирургического лечения. При низком риске хирургического лечения показано хирургическое протезирование аортального клапана (ХПАК). Если риск хирургического лечения высокий, необходима тщательная оценка технических возможностей и соотношения риск/польза. После этого рассматривается вопрос о выборе ХПАК или ТИАК (TAVI).

Факторы риска неблагоприятного течения АС: Vmax >5,5 м/с, тяжелая кальцификация, увеличение Vmax ≥0,3 м/с/год, выраженное повышение нейрогормонов (BNP >3 норм), тяжелая ЛГ (СДЛА >60 мм рт.ст).

При отсутствии клинической симптоматики необходимо оценить ФВ ЛЖ. Если ФВ ЛЖ <50%, показано ХПАК. При ФВ ≥50% учитывается физическая активность пациента. Если пациент физически активен, проводится тест с физической нагрузкой. При появлении симптоматики или понижении АД в процессе проведения стресс-теста показано ХПАК. При отсутствии симптоматики, но наличии факторов риска неблагоприятного течения АС и низком риске операции показано ХПАК. При высоком риске операции необходимо повторно оценить степень тяжести АС и показания к хирургическому лечению через 6 мес или при появлении клинической симптоматики.

Существуют специальные формулы для оценки риска хирургического лечения. Формулы для оценки риска летального исхода при оперативном лечении АС представлены на сайтах Society of Thoracic Surgeons (www.sts.org) и European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (www.euroscore.org).
В последнее десятилетие широко была внедрена ТИАК. В новых Европейских рекомендациях по ведению пороков сердца разработан алгоритм тщательной оценки технических возможностей и соотношения риск/польза для выбора определенного вида хирургического вмешательства: ХПАК и ТИАК (табл. 2.51).

ТИАК целесообразно проводить пациентам старше 75 лет, с высоким риском хирургического лечения (STSили EuroScore II ≥4%, логистический EuroScore I ≥10%), при наличии тяжелой коморбидности, с операциями на сердце в анамнезе, хрупким больным, с ограниченной подвижностью и другими состояниями, которые могут затруднить реабилитацию, с хорошим доступом для проведения трансфемораль-ной ТИАК, последствиями проведения лучевой терапии на область грудной клетки, с хрупкой аортой, наличием коронарных шунтов в зоне риска при стернотомии, при предполагаемом несоответствии размеров аортального протеза и ФК АК пациента, тяжелой деформацией грудной клетки или сколиозом.

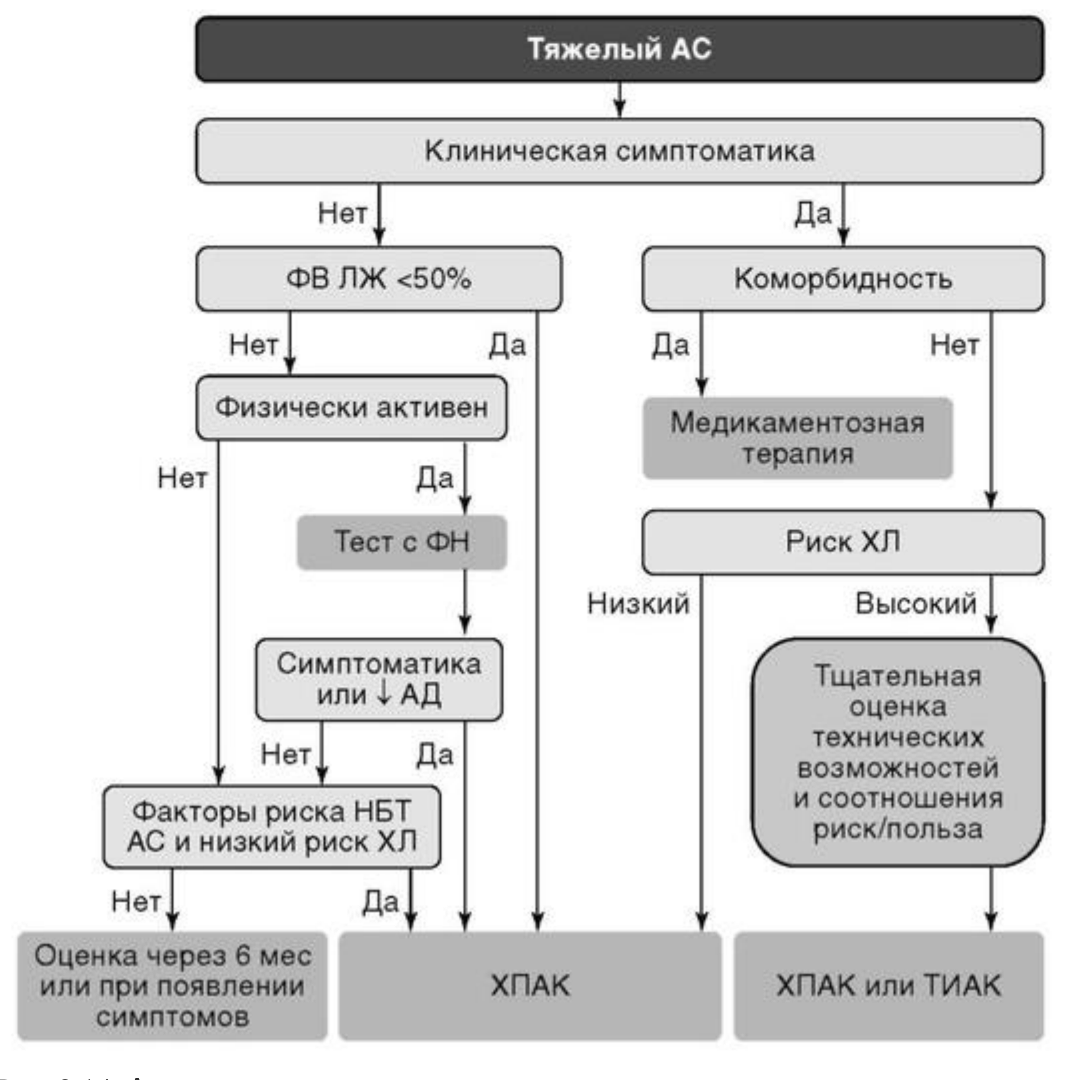


Рис. 2.14. Алгоритм ведения пациентов с тяжелым аортальным стенозом.

АС - аортальный стеноз; ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка; ФН - физическая нагрузка; ХЛ - хирургическое лечение, АД - артериальное давление; ХПАК - хирургическое протезирование аортального клапана; ТИАК - транскатетерная имплантация аортального клапана; НБТ - неблагоприятное течение

ХПАК целесообразно проводить пациентам младше 75 лет, с невысоким риском хирургического лечения (STS и EuroScore II <4%, логистическим EuroScore I <10%), с подозрением на ИЭ, плохим доступом для ТИАК, коротким расстоянием между устьями КА и ФК АК, размером ФК АК, не соответствующим параметрам ТИАК, неблагоприятным для ТИАК строением корня аорты, неблагоприятной для ТИАК морфологией АК (двустворчатый АК, выраженная кальцификация), тромбами в аорте или ЛЖ, тяжелой ИБС, требующей реваскуляризации путем АКШ, тяжелой первичной патологией МК, которую необходимо лечить хирургически, тяжелой патологией трехстворчатого клапана (ТК), аневризмой восходящего отдела аорты, гипертрофией межжелудочковой перегородки, требующей миоэктомии.

Таблица 2.51. Аспекты в пользу выбора хирургического протезирования аортального клапана и транскатетерной имплантации аортального клапана у больных с высоким хирургическим риском

	ТИАК	ХПАК
Клинические		
STS/EuroScore II <4% (логистический EuroScore I <10%)		+
STS/EuroScore II ≥4% (логистический EuroScore I ≥10%)	+	
Наличие тяжелой коморбидности	+	
Возраст <75 лет		+
Возраст ≥75 лет	+	
Операции на сердце в анамнезе	+	
Хрупкость	+	
Ограничение подвижности и другие состояния, которые могут влиять на ход реабилитации	+	
Подозрение на ИЭ		+
Анатомические и технические		
Хороший доступ для трансфеморальной ТИАК	+	
Плохой доступ для любой ТИАК		+
Последствия лучевой терапии на грудную клетку	+	
Хрупкая аорта	+	
Наличие коронарных шунтов в зоне риска при стернотомии	+	
Предполагаемое несоответствие протеза и пациента	+	
Тяжелая деформация грудной клетки или сколиоз	+	
Короткое расстояние между устьями КА и фиброзным кольцом АК		+
Размер фиброзного кольца АК, не соответствующий параметрам ТИАК		+
Неблагоприятное для ТИАК строение корня аорты		+
Неблагоприятная для ТИАК морфология АК (двустворчатый, степень и паттерн кальцификации)		+
Тромбы в аорте или ЛЖ		+
Состояние сердца, которое требует сопутствующего вмешательства		
Тяжелая ИБС, требующая реваскуляризации путем АКМ		+
Тяжелая первичная патология МК, которую необходимо лечить хирургически		+
Тяжелая патология трикуспидального клапана (ТК)		+
Аневризма восходящей аорты		+
Гипертрофия перегородки, требующая миоэктомии		+

Медикаментозное лечение аортального стеноза

Медикаментозное лечение не улучшает исходы при АС по сравнению с естественным течением. Следует учитывать, что статины не влияют на прогрессирование АС. Пациенты, которым не показаны ХПАК/ТИАК и ожидающие их, должны лечиться в соответствии с рекомендациями по СН. Необходимо помнить о важности поддержания синусового ритма. Лекарственные препараты должны тщательно титроваться во избежание гипотензии. При этом должна часто проводиться повторная оценка пациентов на предмет хирургического лечения.

Митральная регургитация

Митральная регургитация (МР, синоним - митральная недостаточность) -

порок сердца, характеризующийся обратным поступлением крови в систолу желудочков в полость ЛП. Распространенность МР в сочетании с пролапсом МК составляет 2-6% в популяции. В Европе МР является вторым по частоте показанием для хирургического вмешательства на клапанах сердца в Европе.

Классификация

МР может быть клапанной (ее называют первичной) и связанной с расширением ФК МК (вторичная, ранее называлась функциональной). Клапанная МР может быть врожденной и приобретенной (табл. 2.52). При первичной МР непосредственно поражаются один или несколько составляющих аппарата МК. Самой частой причиной являются пролапс или разрыв/отрыв створки МК. ИЭ, одна из причин первичной МР, подробно рассматривается в специализированных рекомендациях. При вторичной МР створки и хорды МК не изменены. МР развивается вследствие дилатации ЛЖ. Самой частой причиной ее является ишемическая КМП. Кроме того, вторичная МР часто развивается вследствие дилатации ФК МК у пациентов с ФП и дилатацией ЛП.

Таблица 2.52. Классификация митральной регургитации

Вид	Первичная (клапанная)	Вторичная (связанная с расширением фиброзного кольца МК)
Врожденная	Расщепление, фенестрация створок МК	
	Парашютообразный МК	
	Открытый АВ-канал	
Приобретенная	Ревматические заболевания (РБС, СКВ, системная склеродермия, системные васкулиты, в том числе болезнь Кавасаки)	ИБС, в том числе с формированием аневризмы ЛЖ
	ИЭ	АГ
	Кальциноз МК и ФК МК	ФП
	Дисфункция/разрыв папиллярных мышц/хорд МК (миксоматозная дегенерация, травмы, ИМ или ИЭ)	Митрализация аортальных пороков
	Заболевания, приводящие к фиброзу клапана (карциноидный синдром, гиперэозинофильный синдром, эндомиокардиальный фиброз)	ДКМП
	Ятрогенные воздействия, приводящие к фиброзу (лучевое поражение МК, лекарственные препараты)	Миокардит
	Пролапс МК при дисплазиях соединительной ткани	
	ГКМП (за счет переднесистолического движения ПСМК)	

Эхо-КГ-критерии тяжелой митральной регургитации

Выделяют 3 вида ЭхоКГ-критериев тяжести МР: качественные, полуколичественные и количественные (табл. 2.54).

Алгоритм ведения пациентов с тяжелой хронической первичной митральной регургитацией

Тактика ведения тяжелой хронической МР зависит от наличия клинической симптоматики (рис. 2.15). Если есть клиническая симптоматика и ФВ ЛЖ >30%, показано хирургическое лечение. При ФВ ЛЖ <30% и отсутствии рефрактерности к лекарственному лечению назначают медикаментозную терапию. При наличии рефрактерности к медикаментозной терапии, если коморбидность низка и пластика МК возможна, показано хирургическое лечение, при возможности - пластика МК. При высокой коморбидности назначают терапию в соответствии с рекомендациями по СН или чрескожную пластику МК.

Таблица 2.53. Эхокардиографические критерии тяжелой митральной регургитации

Качественные	
Морфология клапана	Молотящая створка МК/разрыв папиллярных мышц/значительное нарушение смыкания створок МК

Поток регургитации при цветовом допплеровском картировании	Очень широкий центральный поток или присоединение эксцентричной струи, с завихрением, до задней стенки ЛП	
Поток регургитации при CW	Плотный/треугольный	
Другие	Large flow convergence zone	
Полуколичественные		
Ширина перешейка регургитации, мм	≥7 (>8 для baplane)	
Обратный венозный заброс	Обратный венозный заброс крови в ЛВ в систолу	
Приток	Преобладание пика Е ≥1,5 м/с	
Другие	TVI митр./TVI аорт. >4	
Количественные	Первичная	Вторичная
ЭПРО, мм^2	≥40	≥20
Объем регургитации, мл/сокращение	≥60	≥30
Расширение камер сердца	ЛЖ, ЛП	

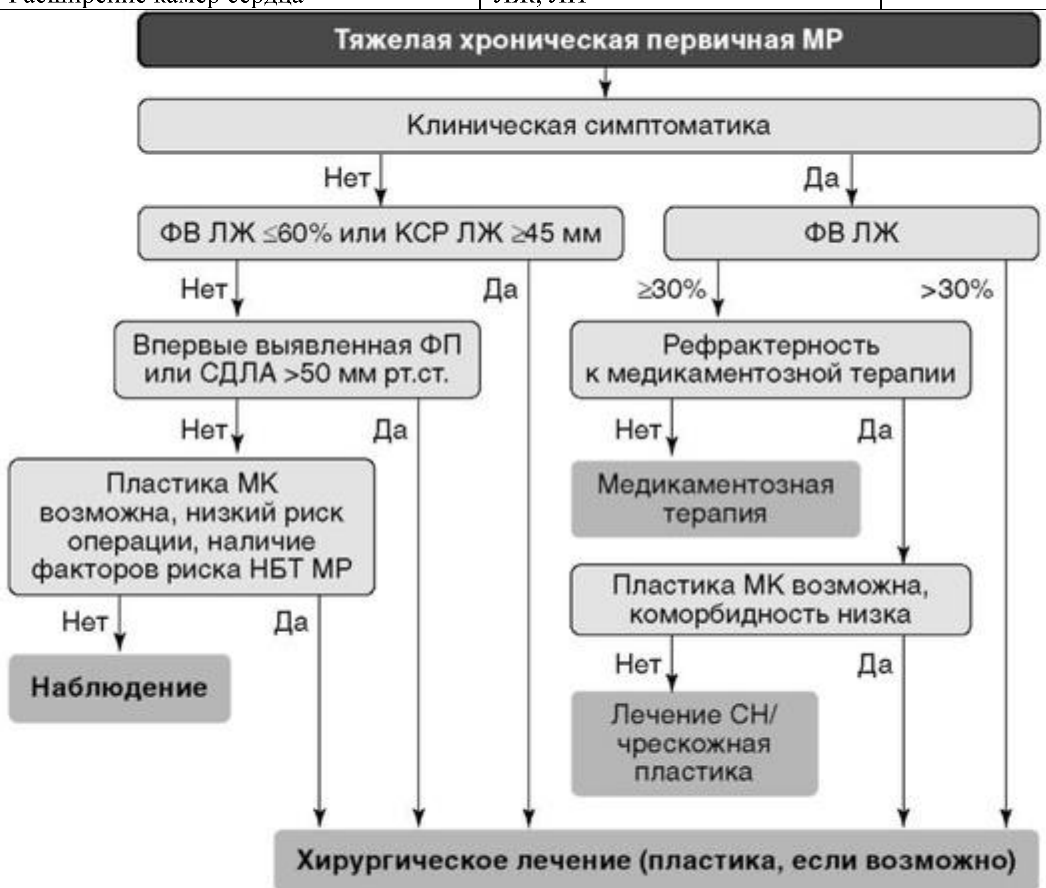


Рис. 2.15. Алгоритм ведения пациентов с тяжелой хронической первичной митральной регургитацией.

МР - митральная регургитация; ФВ ЛЖ - фракция выброса левого желудочка; КСР ЛЖ - конечно-систолический размер левого желудочка; ФП - фибрилляция предсердий; СДЛА - систолическое давление в легочной артерии; МК - митральный клапан; СН - сердечная недостаточность, НБТ - неблагоприятное течение

Фактор риска неблагоприятного течения МР - молотящая створка МК, объем ЛП ≥60 мл /м^2 при синусовом ритме.

При отсутствии клинической симптоматики и ФВ ЛЖ ≤60% или конечном систолическом размере ЛЖ ≥45 мм показано хирургическое лечение МР. Если ФВ >60%, имеется впервые выявленная ФП или ЛГ с СДЛА >50 мм рт.ст., показано хирургическое лечение. В ситуации, когда ФВ >60%, отсутствует ФП и СДЛА ≤50 мм рт.ст при низком риске операции, наличии факторов риска неблагоприятного течения МР, к которым относятся наличие молотящей створки МК, объем (V) ЛП ≥60 мл /м^2 при синусовом ритме, показано хирургическое лечение. При высоком риске

операции и отсутствии факторов риска неблагоприятного прогноза пациента наблюдают.

Медикаментозное лечение митральной регургитации

При острой первичной МР для уменьшения давления наполнения применяют нитраты и диуретики. Натрия нитропруссид снижает постнагрузку и фракцию регур-гитации. При гипотензии и гемодинамической нестабильности применяют ино-тропные препараты и внутриаортальный баллонный насос.

При хронической первичной МР с сохраненной ФВ ЛЖ нет доказательств, подтверждающих необходимость профилактического использования вазодилататоров, в том числе ИАПФ. Однако ИАПФ необходимо рассмотреть у больных, которым не показано хирургическое вмешательство или сохраняется симптоматика после него. При наличии показаний можно рассмотреть назначение ББ и спиронолактона (или эплеренона).

При вторичной МР показана терапия в соответствии с рекомендациями по СН. Если симптоматика сохраняется после назначения оптимальной терапии, опционально можно рассмотреть вмешательство на МК.

Митральный стеноз

Митральный стеноз (МС, синоним - обструкция левого АВ-отверстия) - порок сердца, характеризующийся обструкцией пути притока ЛЖ на уровне МК в результате структурной деформации аппарата МК, препятствующей необходимому открытию МК во время диастолы. Полноценных сведений о распространенности нет. В развитых странах за последние десятилетия распространенность МС значительно снизилась. В РФ задокументировано снижение заболеваемости ревматическими пороками сердца с 1993 по 2006 г. с 232 до 175 на 100 тыс. населения. Дегенеративный кальциноз МК сейчас встречается главным образом у людей пожилого и старческого возраста.

Классификация

МС бывает клапанным и неклапанным, врожденным и приобретенным (табл. 2.54). Врожденный МС встречается редко, главным образом - у детей. Самой частой причиной приобретенного МС является ревматизм. Изолированный МС определяется у 40% пациентов с ревматическими пороками сердца, и ревматический анамнез присутствует у 60% пациентов с МС. Реже приобретенное сужение левого АВ-отверстия может быть связано с миксомой ЛП или шаровидным тромбом.

Определение степени тяжести митрального стеноза

ЭхоКГ служит основным методом верификации и определения степени тяжести МС (табл. 2.55). Значительным считается МС с площадью митрального отверстия (Sмо) <1,5 см^2.

Алгоритм ведения пациентов со значительным митральным стенозом

Тактика ведения больных со значительным МС зависит от наличия клинической симптоматики (рис. 2.16). Если имеется клиническая симптоматика и противопоказана чрескожная митральная комис-суротомия (ЧМК), то показано хирургическое вмешательство на МК. В случае отсутствия противопоказаний к ЧМК оценивается риск операции. При высоком риске операции или противопоказаниях к операции показана ЧМК. При низком риске операции и благоприятных анатомических факторах для ЧМК показана ЧМК. Если же имеются неблагоприятные анатомические факторы, необходимо оценить наличие благоприятных клинических факторов для ЧМК. При их наличии - показана ЧМК, при отсутствии - хирургическая операция на МК.

Если у больного со значительным МС отсутствует клиническая симптоматика, но имеется высокий риск эмболии или гемодинамической декомпенсации, при

противопоказаниях или неблагоприятных факторах для ЧМК проводится хирургическая операция на МК. При низком риске эмболий или гемодинами-ческой декомпенсации необходимо провести тест с физической нагрузкой. При отсутствии клинической симптоматики при проведении стресс-теста пациента наблюдают, при появлении симптомов и отсутствии противопоказаний и неблагоприятных факторов для ЧМК - проводится ЧМК. При противопоказаниях или неблагоприятных факторах для ЧМК показана хирургическая операция на МК.

Риск развития системных эмболий расценивается как высокий при системных эмболиях в анамнезе, спонтанном контрастировании ЛП, впервые выявленной или пароксизмальной ФП.
Высокая вероятность гемодинамической декомпенсации имеется при СДЛА >50 мм рт.ст. в покое, планируемом проведении большой операции, планируемой беременности.

Таблица 2.54. Классификация митрального стеноза

	Клапанный	Неклапанный
Врожденный	1. Парашютный МК: единственная папиллярная мышца с хордами, идущими к обеим створкам МК. 2. Комплекс Шона - 4 дефекта левых отделов сердца: надклапанная мембрана над МК, парашютный МК, субаортальный стеноз (мембранный или мышечный), коарктация аорты	1. Надклапанное ФКМК
Приобретенный	1. РБС. 2. Кальциноз МК, ФК МК. 3. ИЭ (на ранних стадиях). 4. СКВ. 5. РА. 6. Мукополисахаридозы. 7. Карциноидный синдром - метаболически активные серотонинпродуци-рующие опухоли. 8. Лучевое и лекарственное поражение сердца (алкалоиды спорыньи, ано-рексанты). 9. Мукополисахаридозы. 10. Болезнь Фабри. 11. Болезнь Уиппла	1. Опухоли (чаще миксома ЛП). 2. Шаровидный тромб в ЛП

Таблица 2.55. Степень выраженности митрального стеноза

	Норма	Незначительный	Умеренный	Выраженный
Пиковый градиент, мм рт.ст.	<7	7-12	12-20	>20
Средний градиент, мм рт.ст.	<2	2-5	5-10	>10
Sмо, см^2	4-6	1,5-2,5	1,0-1,5	<1,0

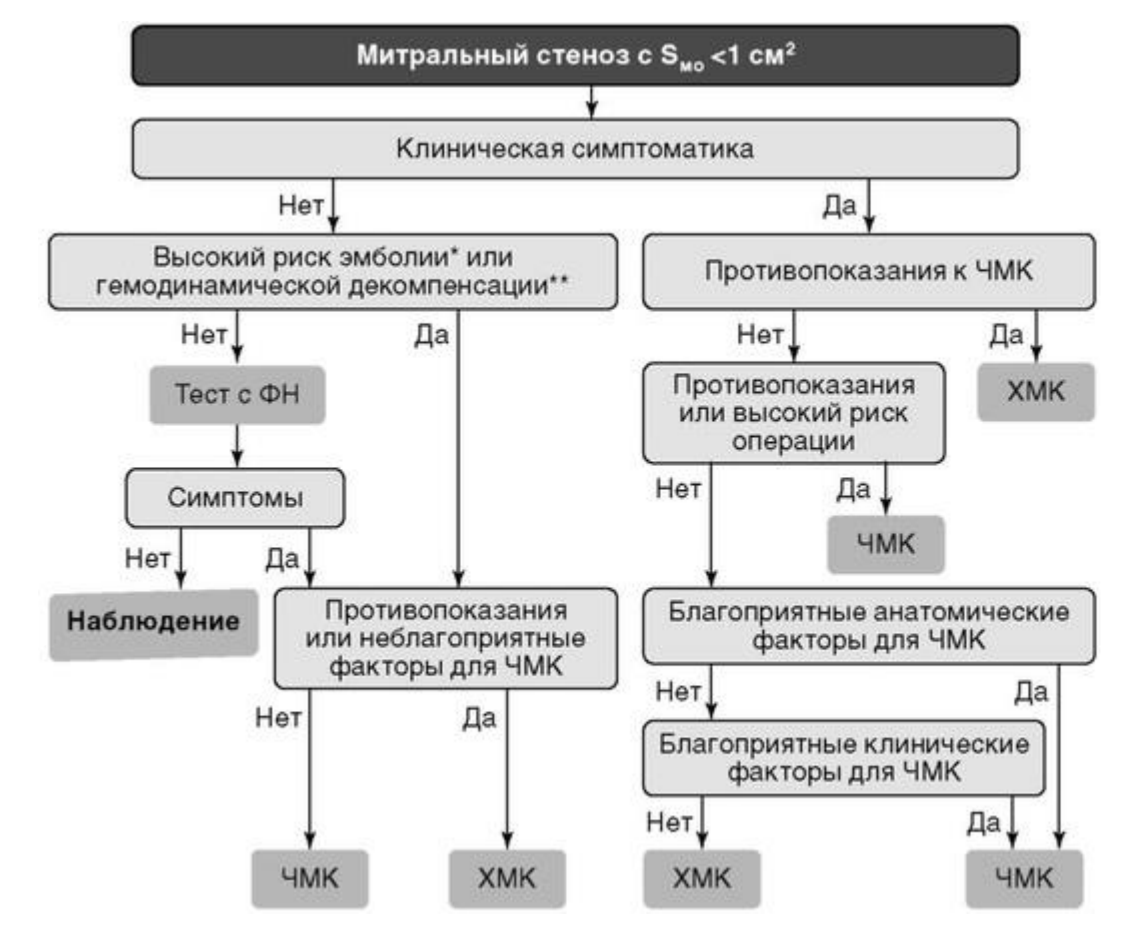


Рис. 2.16. Алгоритм ведения пациентов со значительным митральным стенозом.

МС - митральный стеноз; Sмо - площадь митрального отверстия; ФН - физическая нагрузка; ЧМК - чрескожная митральная комиссуротомия; ХЛ - хирургическое лечение

Показания, неблагоприятные факторы для проведения и противопоказания к ЧМК обобщены в табл. 2.56.

Лечение

Медикаментозное лечение

Диуретики, ББ, дигоксин, ритмурежаю-щие БКК могут временно улучшить клиническую симптоматику при МС. Тем не менее при наличии показаний необходимо хирургическое вмешательство. Пациенты с персистирующей ФП на фоне умеренного и тяжелого МС должны получать антикоагулянты из группы АВК, а не новые оральные антикоагулянты (НОАК). Антикоагулянты при МС также показаны пациентам с синусовым ритмом при системных эмболиях в анамнезе и тромбозе ЛП (I, С) и должны быть рассмотрены при спонтанном контрастировании и расширении ЛП (диаметр >50 мм, Vлп >60 мл/м^2 - IIa, С). Кардиоверсия больных с тяжелым МС не показана перед хирургическим вмешательством из-за нестойкости восстановления синусового ритма. Если ФП началась недавно и ЛП умеренно расширено, кардиоверсию следует выполнить вскоре после успешного вмешательства на МК.

Трикуспидальная регургитация

Трикуспидальная регургитация (ТР, синоним - трикуспидальная недостаточность) - порок сердца, характеризующийся обратным поступлением крови в систолу желудочков в полость правого предсердия (ПП).

Таблица 2.56. Показания, неблагоприятные факторы для проведения и противопоказания к чрескатетерной митральной комиссуротомии

Показания
• ЧМК показана пациентам с клинической симптоматикой без неблагоприятных факторов для ЧМК (I B)
• ЧМК показана всем пациентам с клинической симптоматикой с противопоказаниями или высоким риском для хирургической операции (I, C)
• Хирургическая операция на МК показана пациентам с клинической симптоматикой, которым невозможно проведение ЧМК (I, C)
• ЧМК следует рассмотреть как начальный этап лечения у пациентов с клинической симптоматикой с субоптимальными анатомическими факторами, но отсутствием неблагоприятных клинических факторов для ЧМК (IIa, C)
• ЧМК следует рассмотреть у бессимптомных пациентов без неблагоприятных анатомических факторов для ЧМК и:
- высоким риском эмболий и/или (IIa, C)
- высоким риском гемодинамической декомпенсации (IIa, C)
Неблагоприятные факторы
Клинические неблагоприятные факторы
• Пожилой возраст
• Комиссуротомия в анамнезе
• СН IV ФК
• Мерцание предсердий
• Тяжелая ЛГ
Анатомические неблагоприятные факторы
• Обызвествление МК
• Очень маленькая площадь отверстия МК
• Тяжелая трикуспидальная недостаточность
Противопоказания к ЧМК
• Площадь отверстия МК >1,5 см²
• Тромб в полости ЛП
• Умеренная или тяжелая митральная недостаточность
• Отсутствие сращения створок МК
• Тяжелый порок АК либо тяжелый порок ТК
• ИБС, требующая КШ

Классификация

ТР-регургитация может быть клапанной (ее называют первичной) и связанной с расширением ФК ТК (вторичной, функциональной). Клапанная МР может быть врожденной и приобретенной (табл. 2.57). Чаще всего ТР является вторичной и развивается вследствие увеличения пред-и постнагрузки на ПЖ при нормальной структуре ТК. Возможные причины первичной ТР - ИЭ (особенно у внутривенных наркоманов), ревматизм (обычно при этом поражаются МК и АК), карциноид-ный синдром, миксоматозная дегенерация створок, эндомиокардиальный фиброз, аномалия Эбштейна (врожденный порок сердца со смещением створки(ок) ТК к верхушке ПЖ) и врожденная дисплазия створок, лекарственное поражение клапана, травма грудной клетки, ятрогенное повреждение ТК.

Таблица 2.57. Классификация трикуспидальной регургитации

	Первичная (клапанная)	Вторичная (связанная с расширением ФКТК)
Врожденная	1. Врожденная фенестрация створок ТК. 2. Аномалия Эбштейна. 3. Открытый АВ-канал	
При-обретенная	1. ИЭ. 2. РБС. 3. Разрыв хорд и перфорация створок ТК - травма, повреждение при эндоми-окардиальной биопсии, ИМ, ИЭ.	1. Вторичная ЛГ (ТЭЛА, обструктивная, рестрик-тивная патология легких, патология сердца, легочные васкулиты). 2. Первичная ЛГ - болезнь Аэрза-Аррилага. 3. Стеноз клапана легочной артерии (КЛА).

	4. Карциноидный синдром. 5. Миксоматозная дегенерация с пролапсом ТК. 6. Эндомиокардиальный фиброз. 7. Гиперэозинофильный синдром. 8. Лекарственное поражение ТК. 9. Лучевое поражение ТК	4. Дефект межжелудочковой перегородки, дефект межпредсердной перегородки, открытый артериальный проток со сбросом крови слева направо. 5. ИМ ПЖ. 6. Аритмогенная дисплазия ПЖ. 7. ФП. 8. Наличие электрода ЭКС, ИКД, устройства для сердечной ресинхронизирующей терапии в ПЖ

ЭхоКГ-критерии тяжелой трикуспидальной регургитации

По эхокардиографической картине выделяют 3 вида критериев тяжелой ТР: качественные, полуколичественные и количественные (табл. 2.58).

Алгоритм ведения пациентов с тяжелой трикуспидальной регургитацией

Тактика ведения тяжелой ТР зависит от того, планируется ли хирургическое лечение в связи с патологией левых отделов сердца (рис. 2.17). Если планируется, то одновременно с ним при тяжелой ТР проводится пластика ТК, при ее невозможности - протезирование ТК. Если показаний к хирургическому лечению левых отделов сердца нет, пациентам с тяжелой первичной ТР с выраженной клинической симптоматикой показано хирургическое вмешательство на ТК, предпочтительнее - пластика ТК. Если показаний к хирургическому лечению левых отделов сердца нет, пациентам с тяжелой вторичной ТР при наличии тяжелой дисфункции ПЖ или ЛЖ и тяжелой ЛГ показана консервативная терапия.

Таблица 2.58. ЭхоКГ-критерии тяжелой трикуспидальной регургитации

Качественные	
Морфология клапана	Молотящая створка ТК/значительное нарушение смыкания створок ТК
Поток регургитации при цветовом допплеровском картировании	Очень широкий центральный поток или присоединение эксцентричной струи, с завихрением, до задней стенки ПП
Поток регургитации при CW	Плотный/треугольный с ранним пиком (пик <2 м/с при массивной ТР)
Полуколичественные	
Ширина перешейка регургитации, мм	≥7
Обратный венозный заброс	Обратный заброс крови в полые вены (ПВ) в систолу
Приток	Преобладание пика Е ≥1 м/с
Другие	Радиус PISA >9 мм
Количественные	
ЭПРО, мм^2	≥40
Объем регургитации, мл/сокращение	≥45
Расширение камер сердца	ПЖ, ПП, нижняя полая вена

Если показаний к хирургическому лечению левых отделов сердца нет, пациентам с выраженной клинической симптоматикой показана пластика ТК. Если показаний к хирургическому лечению левых отделов сердца нет, пациентам с тяжелой вторичной ТР без дисфункции желудочков и ЛГ без выраженной клинической симптоматики, но при прогрессирующей дилатации/дис-функции ПЖ показана пластика ТК; без прогрессирующей дилатации/дисфунк-ции ПЖ -консервативная терапия.

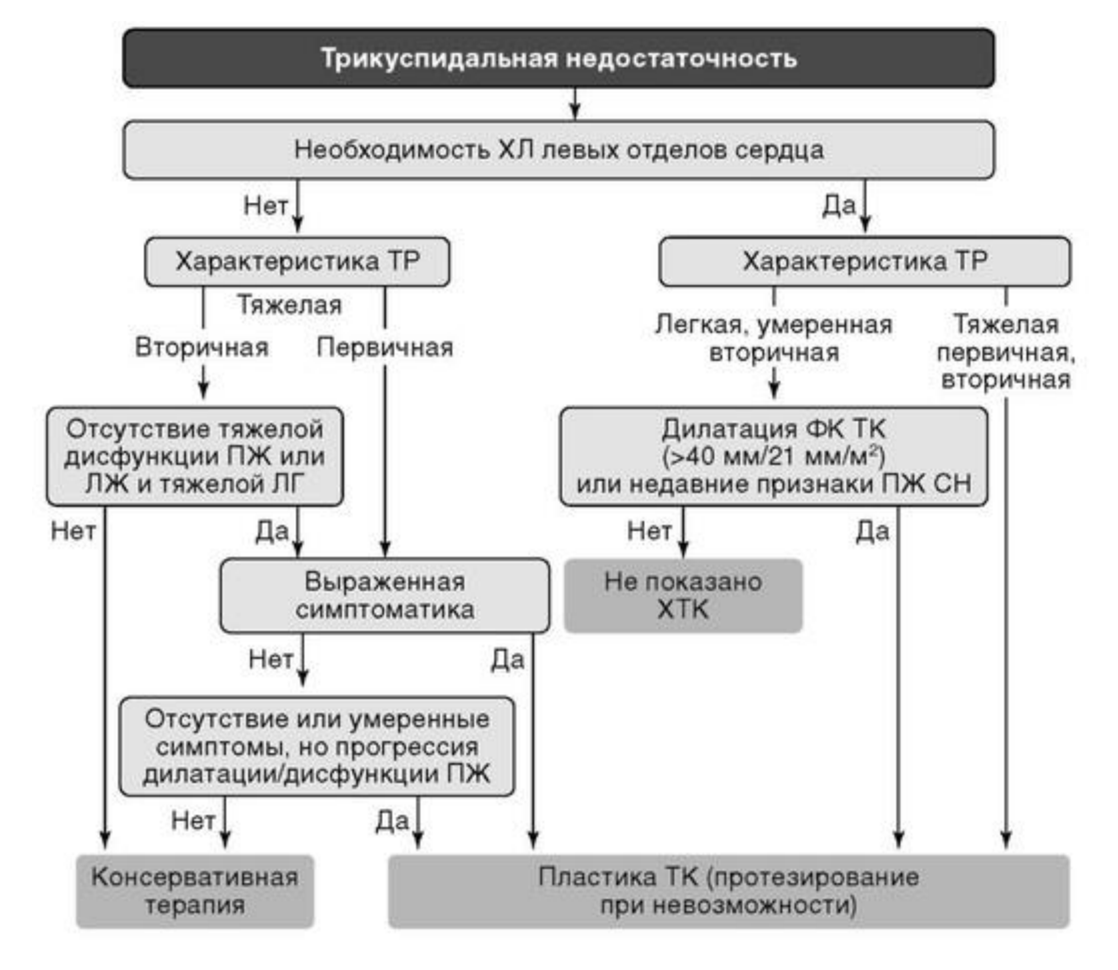


Рис. 2.17. Алгоритм ведения пациентов с тяжелой трикуспидальной регургитацией.

ХЛ - хирургическое лечение; ТР - трикуспидальная регургитация; ПЖ - правый желудочек; ЛЖ - левый желудочек; ЛГ - легочная гипертензия; ФК ТК - фиброзное кольцо трикуспидального клапана; ПЖ СН - правожелудочковая сердечная недостаточность; ТК - трикуспидальный клапан

Трикуспидальный стеноз

Трикуспидальный стеноз (ТС, синоним - обструкция правого АВ-отверстия) - порок сердца, характеризующийся обструкцией пути притока ПЖ на уровне ТК в результате структурной деформации аппарата ТК, препятствующей необходимому открытию ТК.

Классификация

ТС бывает клапанным и неклапанным, клапанный бывает врожденным и приобретенным (табл. 2.59). ТС часто сопровождает ТР, в большинстве случаев имеет ревматическое происхождение. Поэтому почти всегда он сопровождается повреждением клапанов левой половины сердца. Другие причины ТС редки: врожденный порок, воздействие лекарственных препаратов, болезнь Уиппла (Whipple?s), ИЭ, опухоль ПП.

Таблица 2.59. Классификация трикуспидального стеноза

	Клапанный	Неклапанный
Врожденный	1. Врожденный ТС	
Приобретенный	1. РБС. 2. ИЭ (на ранних стадиях). 3. Лекарственное поражение сердца.	1. Тромб в ПП. 2. Опухоль в ПП

	4. Карциноидный синдром. 5. Болезнь Уиппла	

Алгоритм ведения пациентов с тяжелым трикуспидальным стенозом

Тяжелый ТС необходимо диагностировать при среднем градиенте давления на ТК ≥5 мм рт.ст. Хирургическое лечение показано при тяжелом ТС с клинической симптоматикой (I, C) и в случае хирургического лечения левых отделов сердца (I, C).

Ведение больных после протезирования клапанов сердца

Пациентам с механическими протезами клапанов сердца показано пожизненное применение антикоагулянтов. Препаратами выбора являются АВК. Неантагонисты витамина К пациентам с механическими протезами клапанов сердца противопоказаны.

Целевое МНО у больных с механическими протезами зависит от тромбогенности протеза и наличия у пациента факторов риска тромбоэмболических осложнений (ТЭО), к которым относятся предшествующие ТЭО, протезирование МК или ТК в анамнезе, МС любой степени тяжести, ФВ ЛЖ <35%, ФП.
При низкой тромбогенности протеза и отсутствии у пациента факторов риска ТЭО целевое МНО - 2,5, при наличии ≥1 фактора риска ТЭО целевое МНО - 3,0.

При средней тромбогенности протеза без факторов риска целевое МНО - 3,0, с 1 и более факторами риска целевое МНО - 3,5.

При высокой тромбогенности без факторов риска МНО - 3,5, с наличием факторов риска - 4,0 (табл. 2.60).

Факторы риска ТЭО:

■ протезирование МК или ТК;

■ предшествующие ТЭО;

■ МС любой степени тяжести;

■ ФВ ЛЖ <35%;

■ ФП.

Таблица 2.60. Целевое международное нормализованное отношение у пациентов с механическими протезами

Тромбогенность протеза	Факторы риска пациента	
	Нет	≥1
Низкая: Carbomedics, Medtronic Hall, ATS, Medtronic Open-Pivot, St Jude Medical, On-X, Sorin Bicarbon	2,5	3,0
Средняя: другие двустворчатые протезы	3,0	3,5
Высокая: Lillehei-Kaster, Omniscience, Starr-Edwards (ball-cage), Bjork-Shiley и другие поворотно-дисковые протезы	3,5	4,0

Таблица 2.61. Ведение пациентов с механическими протезами после чрескожного коронарного вмешательства

<table>
<tr><th>Время после начала терапии</th><th>Преобладает ишемический риск*</th><th colspan="2">Преобладает риск кровотечения**</th></tr>
<tr><td>До 1 мес</td><td>Тройная терапия: АСО (IIa, B)</td><td>Тройная терапия: АСО (IIa, B)</td><td rowspan="3">Двойная терапия:
СО до 12 мес (IIa, A)</td></tr>
<tr><td>До 6 мес</td><td>Тройная терапия: АСО до 6 мес (IIa, B)</td><td rowspan="2">Двойная терапия:
СО или АО до 12 мес (IIa, A)</td></tr>
<tr><td>До 12 мес</td><td>Двойная терапия:</td></tr>
</table>

	СО или АО до 12 мес (IIa, A)		
После 12 мес	Изолированный прием оральных антикоагулянтов: О (IIa, B)		

А - ацетилсалициловая кислота 75-100 мг/сут; С - клопидогрел 75 мг/сут; О - пероральные антикоагулянты - антагонисты витамина К с поддержанием МНО в нижней части целевого диапазона. * - Ишемический риск расценивается как высокий при ОКС, анатомических особенностях или особенностях ЧКВ, которые могут увеличить риск развития ИМ. ** - Риск кровотечения может быть оценен с помощью шкал HAS-BLEDили ABC.

Фибрилляция предсердий у больных с клапанными пороками сердца

Антикоагулянтная терапия

При наличии ФП у больных с КПС следует рассмотреть неантагонисты витамина К (синоним - новые пероральные антикоагулянты) как альтернативу АВК у пациентов с АС, аортальной регургитаци-ей и МР (IIa, B). Неантагонисты витамина К следует рассмотреть как альтернативу АВК у пациентов с ФП через 3 мес после хирургической или транскатетерной установки биопротеза АК (IIa, C). Неантагонисты витамина К не рекомендуются больным с ФП и умеренным или тяжелым МС (III, C). Им показаны только АВК! Неантагонисты витамина К противопоказаны больным с механическими клапанами (III, B). Им показаны АВК!

Хирургическое вмешательство

Хирургическую аблацию следует рассмотреть у больных с клинически явной ФП, которым планируется операция по поводу КПС (IIa, A). Хирургическую абла-цию можно рассмотреть у больных с бессимптомной ФП, которым планируется операция по поводу КПС при минимальном риске (IIb, C). Хирургическое иссечение или клипирование ушка ЛП можно рассмотреть пациентам, которым проводится операция (IIb, B).

Ведение пациентов с клапанными пороками сердца после реваскуляризации

Пациентам с КПС после стентирования КА следует рассмотреть тройную терапию ацетилсалициловой кислотой (75- 100 мг/сут), клопидогрелом 75 мг/сут и АВК в течение 1 мес, независимо от типа стента и клинической ситуации - ОКС или стабильная ИБС (IIa, B).

Тройную терапию ацетилсалициловой кислотой (75-100 мг/сут), клопидогрелом 75 мг/сут и АВК >1 мес до 6 мес следует рассмотреть у больных с высоким ишемическим риском (после ОКС, с неблагоприятными анатомическими особенностями), который превышает риск кровотечения (IIa, B).

Двойную терапию АВК и клопидогрелом (75 мг/сут) следует рассмотреть как альтернативу 1-месячной тройной терапии у больных, у которых риск кровотечения превышает ишемический риск (IIa, A).

Отмену двойной антитромбоцитарной терапии (ацетилсалициловая кислота и/или клопидогрел в дополнение к АВК) следует рассмотреть через 12 мес после ЧКВ (IIa, B).

У пациентов, которым требуется ацетилсалициловая кислота и/или клопи-

догрел в дополнение к АВК, необходимо тщательно контролировать дозу АВК с поддержанием МНО в нижней части целевого диапазона (IIa, B).

Двойную антитромботическую терапию следует рассмотреть в первые 3-6 мес после ТИАК (TAVI) с переходом на пожизненную однокомпонентную антитромбо-тическую терапию у пациентов, не нуждающихся в оральных антикоагулянтах (IIa, C).

Однокомпонентная антитромботическая терапия может рассматриваться после ТИАК при высоком риске кровотечений (IIb, C, табл. 2.61).

Приложение 1. Диагностика синдрома Марфана

Если семейный или наследственный анамнез не отягощен, синдром устанавливается в следующих случаях:

■ при наличии подтвержденного расширения корня аорты и эктопии хрусталика;

■ наличии расширения корня аорты и подтвержденной мутации гена *FBN1;*

■ наличии эктопии хрусталика без вовлечения корня аорты с подтверждением мутации в гене *FBN1* ;

■ сочетании расширения аорты и признаков системного вовлечения соединительной ткани.

Приложение 2. Оценка признаков системного вовлечения соединительной ткани в баллах

Максимальное общее количество баллов 20; количество баллов ≥7 свидетельствует о системной вовлеченности в процесс соединительной ткани (табл. 2.62).

Таблица 2.62. Оценка признаков системного вовлечения соединительной ткани в баллах

Признаки системного вовлечения соединительной ткани	Баллы
Симптом запястья и большого пальца	3
Симптом запястья или большого пальца	1
Килевидная деформация грудной клетки	2
Воронковидная деформация грудной клетки или асимметрия грудной клетки	1
Вальгусная деформация стопы	2
Плоскостопие	1
Пневмоторакс	2
Эктазия твердой мозговой оболочки	2
Протрузия тазобедренного сустава	2
Уменьшенное соотношение верхнего сегмента к нижнему + увеличенное соотношение размаха рук к росту + нетяжелая степень сколиоза	1
Сколиоз или тораколюмбальный кифоз	1
Недоразгибание локтевого сустава	1
Лицевые признаки (от 3/5), долихоцефалия, энофтальм, скошенные вниз глазные щели, гипоплазия скуловых костей	1
Кожные стрии	1
Миопия больше 3 диоптрий	1
Пролапс МК (любой вид)	1

Литература

1. Мартынов А.И. Национальные рекомендации Российского научного общества терапевтов по диагностике, лечению и реабилитации пациентов с дисплазиями соединительной ткани // Медицинский вестник Северного Кавказа. 2016. Т. 11, № 1. С. 2-76.

2. Резник Е.В., Шебзухова М.М., Пузен-ко Д.В., Никитин И.Г. Алгоритмы ведения больных с клапанными пороками сердца: часть 1 // Справочник поликлинического врача. 2018. № 5. С. 61-68.

3. Резник Е.В., Шебзухова М.М., Пузенко Д.В., Никитин И.Г. Алгоритмы ведения больных с клапанными пороками сердца: часть 2 / Справочник поликлинического врача. 2018. № 5. С. 66-73.

4. Резник Е.В., Гендлин Г.Е., Сторожа-ков Г.И. Эхокардиография в практике кардиолога. М.: Практика, 2013. 212 с.

5. Baumgartner H. et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease // European Heart Journal. 2017. Vol. 38. P. 2739-2786.

Хроническое легочное сердце

Хроническое легочное сердце (ХЛС) - это гипертрофия ПЖ или сочетание гипертрофии с дилатацией и/или правожелудочковой СН, возникающие в результате гипертонии малого круга кровообращения, обусловленной заболеваниями, первично поражающими функции или структуру легких, или то и другое одновременно, торакодиафрагмальными нарушениями или поражением легочных артерий и не связанные с первичной недостаточностью левых отделов сердца или врожденными и приобретенными пороками сердца.

Эпидемиология

В 70-80% случаев ХЛС приходится на долю ХОБЛ. При декомпенсации ХЛС 70% больных ХОБЛ умирают в течение 5 лет. За год в России около 100 тыс. граждан переживают тромбоэмболию и в 4% случаев формируется хроническая тромбоэмболическая легочная артериальная гипертензия (ЛАГ). В структуре ЛАГ на долю пациентов с идиопатической ЛГ приходится 39,2% больных, из которых у 3,9% имеется семейный анамнез заболевания.

Этиология

ХЛС часто является следствием ХОБЛ, осложненной выраженной хронической ДН, а также туберкулеза легких, пневмокониозов, как осложнение при рецидивирующей ТЭЛА, и только 4-5% приходится на долю остальных заболеваний. Факторами риска ЛАГ являются и некоторые лекарственные препараты. При подозрении на наличие хронической тромбоэмболиче-ской легочной гипертензии (ХТЛГ) следует учитывать факторы, способствующие возникновению тромбоза магистральных вен.

Патогенез

В основе патогенеза прекапиллярной легочной гипертонии лежат вазоконстрикция, редукция легочного сосудистого русла, снижение эластичности стенок легочных сосудов, облитерация просвета легочных сосудов вследствие тромбоза, пролиферации гладкомышечных клеток и эндотелиальных клеток с образованием неоинтимы.

В развитии ЛГ у больных ХОБЛ участвуют несколько прямых и опосредованных факторов, основным из которых является артериальная гипоксемия. Морфологическим субстратом ХТЛГ являются генерализованный спазм артериол малого круга кровообращения вследствие высвобождения из тромбоцитов и эндотелия ва-зоконстриктивных субстанций, вторичное тромбообразование, прогрессивное ремо-делирование мелких легочных артерий и артериол.

Классификация

В соответствии с первичными причинами выделяют следующие формы ХЛС: 1) заболевания бронхов и легких, первично влияющие на прохождение воздуха в альвеолы, в 80% случаев (бронхо-ле-гочная форма); 2) заболевания бронхов и легких, первично влияющие на движение грудной клетки; 3) заболевания, первично поражающие легочные сосуды, в 10% случаев (васкулярная форма).

ЛГ, сопровождающаяся первичным повышением легочно-артериального сопротивления в артериальном колене малого круга кровообращения, с нормальной величиной давления заклинивания легочных капилляров при среднем давлении в легочной артерии ≥20 мм рт.ст., согласно данным согласно данным VI Всемирного симпозиума[3] или ≥25 мм рт.ст. Евразийской ассоциации кардиологов[4], давлении

заклинивания легочной артерии ≤15 мм рт.ст. и легочном сосудистом сопротивлении ≥3 единиц Wood, называется прекапиллярной. Прекапиллярная ЛГ развивается при ЛАГ, легочной гипертонии, ассоциированной с заболеваниями легких, ХТЛГ.

Прекапиллярная ЛГ, возникающая при врожденных пороках сердца, и посткапиллярная или комбинированная при поражении левых отделов сердца, не приводит к формированию ХЛС.

[3] Frost A., Badesch D., Simon J.R., et al. Diagnosis of pulmonary hypertension // Eur Respir J 2019; 53: 1801-1904.

[4] Чазова И.Е., Мартынюк Т.В. и соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению легочной гипертензии. Евразийская ассоциация кардиологов. Москва 2019; 1-98 с.

Диагноз прекапиллярной ХТЛГ устанавливается при выявлении следующих критериев, полученных через 3 мес после начала эффективной антикоагулянтной терапии: 1) гемодинамические параметры прекапиллярной ЛГ; 2) как минимум один сегментарный дефект перфузии по данным вентиляционно-перфузионной сцинтиграфии легких или обструкция ветвей легочной артерии по данным КТ-ангиографии или инвазивной ангиопуль-монографии.
Классификация хронического легочного сердца представлена в табл. 2.63.

Классификация ЛГ в зависимости от ФК NYHA имеет практическое значение.

Клиническая картина

Ведущие жалобы: одышка, ощущение сердцебиений и утомляемость, боль в области сердца, усиливающаяся при физической нагрузке, не купирующаяся приемом нитроглицерина, но уменьшающаяся на фоне приема аминофиллина. При развитии правожелудочковой недостаточности возможны появление интенсивной боли в эпигастральной области, тошнота, рвота, метеоризм, обусловленные артериальной гипоксемией с гипоксическим повреждением СО ЖКТ.

Церебральные расстройства у больных декомпенсированным ЛС возникают вследствие артериальной гипоксемии и гипоксии головного мозга.

При выраженной степени повышения давления в малом круге кровообращения могут быть головокружения и син-копальные состояния, обычно возникающие после незначительной физической нагрузки.

Симптом кровохарканья, возникающий у ряда больных с ЛАГ, может быть связан как с тромбоэмболиями в мелкие ветви легочной артерии на фоне выраженных коагуляционных нарушений в системе гемостаза, так и вследствие разрыва мелких легочных сосудов в связи с высокой ЛГ.

Таблица 2.63. Классификация хронического легочного сердца

I стадия	Легочная недостаточность 1-й степени. Жизненная емкость легких /форсированная жизненная емкость легких (ЖЕЛ/ФЖЕЛ) снижается до 20%, газовый состав не нарушен. Гипертрофия ПЖ отсутствует на ЭКГ но подтверждается при ЭхоКГ-исследовании
II стадия	Легочная недостаточность 2-й степени. ЖЕЛ/ФЖЕЛ до 40%, насыщаемость кислородом до 80%, косвенные признаки гипертрофии ПЖ, СН+/-
III стадия	Легочная недостаточность 3-й степени. ЖЕЛ/ФЖЕЛ менее 40%, насыщаемость артериальной крови до 50%, признаки гипертрофии ПЖ на ЭКГ. СН IIА стадия
IV стадия	Легочная недостаточность 3-й степени. Насыщение крови кислородом менее 50%, гипертрофия ПЖ с дилатацией, СН IIБ стадия

В период компенсации ХЛС у больных при исследовании кожных покровов выявляется диффузный цианоз (центральный), усиливающийся при наклоне больного вперед.

В период декомпенсации цианоз приобретает смешанный характер: на фоне диффузного синюшного окрашивания кожи, характерного для больных с ДН, определяется выраженный цианоз губ, кончиков пальцев рук и ног, кончика носа, подбородка, ушей или акроцианоз, указывающий на наличие застоя крови в венозном русле большого круга кровообращения.

Клиническим признаком значительного повышения центрального венозного давления является набухание шейных вен, которое больше выражено во время вдоха, что свидетельствует о затруднении оттока крови из крупных вен в правые отделы сердца (симптом Куссмауля).
В терминальной стадии ХЛС развивается «сердечная кахексия». При аускуль-тации сердца глухие тоны за счет эмфиземы, I тон ослаблен за счет более медленного сокращения гипертрофированного ПЖ, выслушивается акцент II тона над легочной артерией, возможно расщепление или раздвоение II тона, во втором межреберье слева от грудины может выслушиваться мягкий диастолический шум Грехема-Стилла, обусловленный относительной недостаточностью клапана легочной артерии.

Диагностика

Диагностика основывается на данных жалоб, анамнеза, физикального осмотра

и подтверждения признаков повышения давления в малом круге кровообращения.

Рентгенологическое исследование.

На рентгеновских снимках отмечается выбухание ствола и конуса легочной артерии в прямой и правой передней косой проекции в виде расширения II дуги левого контура сердца. Корни расширены за счет крупных ветвей легочных артерий, расширение легочного ствола часто сочетается с обеднением периферического сосудистого рисунка легких за счет сужения мелких легочных артерий (симптом «ампутации» корня). Увеличение диаметра правой нисходящей ветви легочной артерии более 15 мм свидетельствует о стабильной ЛГ.

Электрокардиографическое исследование позволяет выявить ранние признаки изменений правых отделов сердца: *признаки гипертрофии ПП и ПЖ.*

ЭхоКГ позволяет провести дифференциальную диагностику, исключить врожденные и приобретенные пороки сердца, заболевания миокарда, дисфункции

ЛЖ.

Вентиляционно-перфузионная сцин-тиграфия легких позволяет выявить долевые или сегментарные дефекты перфузии без нарушений легочной вентиляции при ХТЛГ.

Спиральная КТ органов грудной клетки позволяет исключить эмболии легочных сосудов и интерстициального поражения легких, *ангиопульмонография* - выявить обструкции дистальных сосудов. *МРТ* используется для оценки патологических и функциональных изменений сердца и легочного кровообращения.

Исследование свертывающей системы крови проводят у больных с ХЛС на фоне хронической рецидивирующей тромбоэмболии мелких ветвей легочной артерии.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика направлена на исключение заболеваний, первично поражающих легочные сосуды: идиопатическая легочная АГ, хроническая рецидивирующая тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии, легоч-но-сердечная недостаточность.

Лечение

В лечении необходимо использовать все *средства для максимального улучшения бронхиальной проходимости.* К числу основных препаратов для терапии ХОБЛ относятся антихолинергические препараты, β_2-агонисты, теофиллин, ИГК, *при развитии инфекционных обострений - антибиотики.*

Средством первого выбора при гипоксии является *оксигенотерапия.* Продолжительность оксигенотерапии составляет 3-5 нед, иногда назначают 2-3-месячный курс или *постоянное применение* не менее 15 ч в сутки.

Назначение *антагонистов кальция* пациенту с ЛГ считается перспективным, если на фоне их приема наблюдается снижение легочного сосудистого сопротивления не менее чем на 20% с возможным снижением давления в легочной артерии на 5-10 мм рт.ст., при увеличенном или сохраненном сердечном выбросе. Выбор препарата зависит от исходной ЧСС: пациентам с исходной брадикардией рекомендуются дигидропиридины, а при тахикардии и ЧСС более 80 в минуту - дилтиазем. Суточные дозы для нифедипина длительного действия составляют 120-240 мг, для дил-тиазема - 240-720 мг, для амлодипина - до 20 мг. Курс терапии длится от 3-4 нед до 3-12 мес.

Пациентам с более тяжелой обструк-тивной болезнью легких (индексом Тиффно <70% должного и ОФВ$_1$ <60% должного) проводится лечение основного заболевания, а назначение ЛАГ-специфичной терапии этой группе больных сомнительно.

Применение ИАПФ/БРА, периферических венозных вазодилататоров *(пролонгированные нитраты, молсидомин)* может быть эффективным у больных с ХЛС, имеющих ХОБЛ и сопутствующую ИБС. *Мочегонные препараты* (фуросе-мид в дозе 20-80 мг/сут, торасемид в дозе 10-40 мг/сут) рекомендуются во всех случаях развития декомпенсации правоже-лудочковой СН.

С учетом нарушения реологических свойств крови и тромбоцитарно-сосуди-стого гемостаза в виде гиперкоагуляции при ХЛС показана *антикоагулянтная терапия.*

Всем пациентам с ЛАГ показано проведение острой фармакологической пробы для оценки вазореактивности. Показанием для назначения антагонистов кальция является сердечный индекс более 2,1 л/мин/м^2, и/или сатурация венозной крови более 63%, и/или давление в ПП менее 10 мм рт.ст. с положительным ответом на острое назначение вазодилататора.

При сердечном индексе менее 2,1 л/мин/м^2, и/или сатурации O_2 венозной крови менее 63%, и/или давлении в ПП более 10 мм рт.ст. антагонисты кальция абсолютно противопоказаны.

Пациентам с положительным вазо-реактивным тестом, но не ответившим адекватно на терапию антагонистами кальция, рекомендовано назначить *ЛАГ-специфическую терапию:* аналог про-стациклина алпростадил (вазопростан) (простагландин E_1), эпопростенол^р, тер-простинил^р, илопрост и берапрост^р - эндогенные вазодилататоры с антиагрегаци-онным, антипролиферативным, цитопро-тективным действиями, направленными на предотвращение ремоделирования легочных сосудов. Рекомендуемые дозы:

- алпростадил (вазопростан): стартовая доза 5-10 нг/кг в минуту с постепенным увеличением до 30 нг/кг в минуту;
- эпопростенол^р: в дозе от 2 нг/кг/мин до 25-40 нг/кг в минуту;
- селексипаг (агонист рецепторов проста-циклина): 200 мкг внутрь 2 р/день. *Антагонисты рецепторов эндотелина* бозентан), селективные антагонисты рецепторов эндотелина (амбризентан) рекомендованы при лечении тяжелых форм ЛГ:

■ бозентан 125 или 250 мг/сут;

■ ситаксентанр 100-300 мг;

■ амбризентан 1-5 мг/сут;

■ мацитентан 10 мг 1 раз в день. *Блокаторы фосфодиэстеразы-5* увеличивают внутриклеточные уровни цГМФ, являющегося компонентом системы оксида азота, что обеспечивает развитие пульмональной вазодилатации и ингиби-рование пролиферации клеток сосудистой стенки. Рекомендуемые дозы:

■ силденафил - 25-100 мг 2-3 р/сут;

■ тадалафил - 5-20 мг/сут. Стимуляторы растворимой гуанилатциклазы за счет усиления продукции цГМФ риоцигуат) одобрены для лечения ЛАГ и хронической тромбоэмболической легочной гипертонии.

Рекомендуемая начальная доза 1,0 мг 3 р/сут на протяжении 2 нед. Максимальная суточная доза препарата составляет 7,5 мг.

При отрицательной острой фармакологической пробе (ОФП) у больных ЛАГ с ФК I-II и низким риском необходимо назначение монотерапии любым из ниже представленных препаратов:

■ ингаляционный оксид азота;

■ простагландин Е1;

■ антагонисты рецепторов эндотелина;

■ ингибитор фосфодиэстеразы-5.

При ФК III и ФК IV со средним и высоким риском основой является стартовая комбинированная терапия:

■ антагонисты рецепторов эндотелина (АРЭ) + простациклин;

■ АРЭ + ингибиторы фосфодиэстеразы-5;

■ простациклин + ингибиторы фосфоди-эстеразы-5;

■ АРЭ + простациклин + ингибиторы фос-фодиэстеразы-5 - при неэффективности двойной терапии.

Пациенты с верифицированным диагнозом ХТЛГ должны пожизненно получать антикоагулянты. Препаратом выбора является антагонист витамина К варфарин с достижением целевого МНО 2,5-3,5.

При непереносимости варфарина, невозможности тщательного контроля МНО в качестве препаратов второй линии возможно использование ривароксабана, дабигатрана этексилата, апиксабана.
Показания для ЛАГ-специфической терапии: отказ от эндартерэктомии, персистирующая ЛГ после тромбэндарте-рэктомии (ТЭЭ), дистальное поражение легочного сосудистого русла, сопутствующая патология, тяжелые нарушения гемодинамики.

Риоцигуат - препарат первого выбора для лечения больных с неоперабельными или резидуальными формами ХТЛГ.

Ингаляционный илопрост как средство второй линии можно рекомендовать в виде моно- и комбинированной терапии.

АРЭ и силденафил рассматриваются в качестве лекарственных препаратов 3-й линии. Через 6 мес после назначения препарата целесообразно оценить его эффективность и принять решение о необходимости продолжения лечения.

Индикаторы эффективности лечения.

1. Повышение толерантности к физической нагрузке по результатам теста с 6-минутной ходьбой.

2. Уменьшение ФК ВОЗ или NYHA.

3. Уменьшение или отсутствие потребности в оксигенотерапии.

4. Снижение среднего давления в легочной артерии (по данным катетеризации правых отделов или ЭхоКГ), легочного сосудистого сопротивления, увеличение сердечного выброса для послеоперационных больных.

5. Компенсация правожелудочковой недостаточности.

6. Отсутствие или снижение частоты синкопе.

Неотложные состояния

Причины развития острого легочного сердца: внезапное и значительное повышение давления в легочной артерии, пневмомедиастинум (скопление воздуха в клетчатке средостения), астматический статус, газовая или жировая эмболия легочных артерий, тромбоз легочных вен, распространенная массивная пневмония, раковый лимфангиит легких, артерииты легочной артерии, резекция легкого, массивный ателектаз легкого, быстрое накопление жидкости в полости плевры (гемоторакс, экссудативный плеврит), вентильный (клапанный) пневмоторакс, когда поступающий в плевральную полость воздух с каждым вдохом повышает внутриплевральное давление, сдавливает легкое и крупные сосуды, смещает средостение, множественные переломы ребер и др.

Литература

1. Рекомендации ESC/ERS по диагностике и лечению легочной гипертензии 2015 // Российский кардиологический журнал. 2016.Т. 5, № 133. С. 5-64.

2. Frost A., Badesch D., Gibbs J.S.R. et al. Diagnosis of pulmonary hypertension // Eur Respir J. 2019. Vol. 53. P. 1801904.

3. Hsu S., Houston B.A., Tampakakis E., Bacher A.C., Rhodes P.S., Mathai S.C., Damico R.L., Kolb T.M., Hummers L.K., Shah A.A., McMahan Z., Corona-Villalo-bos C.P., Zimmerman S.L., Wigley F.M., Hassoun P.M., Kass D.A., Tedford R.J. Right ventricular functional reserve in pulmonary arterial hypertension // Circulation. 2016. Vol. 133. P. 2413-2422. Abstract/FREE Full TextGoogle Scholar.

4. Kim N.H., Delcroix M., Jais X. et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension // Eur Respir J. 2019. Vol. 53. P. 1801915.

5. Nathan S.D., Barbera J.A., Gaine S.P., et al. Pulmonary hypertension in chronic lung disease and hypoxia // Eur Respir J. 2019.Vol. 53. P. 1801914.

6. Humbert M., Galie N. World Symposium on Pulmonary Hypertension // European Respiratory Journal. 2019. Vol. 53.19E5301; DOI: 10.1183/13993003.E5301-2019.

Нарушения ритма и проводимости

Общие принципы ведения больных с нарушениями ритма сердца

НР чаще являются проявлением, осложнением каких-либо кардиологических и некардиологических заболеваний. Как самостоятельное заболевание, требующее специфического подхода к ведению больного, НР в популяции встречаются редко (первичные, изолированные, «идиопатические», нередко генетически детерминированные, в том числе семейные формы, например, синдром удлиненного *Q-T,* синдром Бругада). Большинство выявляемых в клинической практике НР относятся к прогностически благоприятным и не требуют специфического лечения.

Основной принцип ведения больных с вторичными НР сердца - выявление и лечение основного заболевания, их вызвавшего: АГ, ИБС, миокардита и КМП, ХСН; при возможности - радикальное устранение причины (пороки сердца, тиреоидная дисфункция, электролитные расстройства). Специфическая антиаритмическая терапия требуется далеко не всегда, поскольку погоня за устранением симптомов аритмии может привести к ухудшению качества жизни и даже прогноза за счет проаритмического действия ААП, свойственного всем группам.

Из обширного арсенала антиаритмических средств, разработанных за последний век, в реальной клинической практике широко используются всего несколько препаратов, для которых получена убедительная доказательная база не только эффективности, но и безопасности.

В последнее время успехи кардиохирургии в лечении определенных НР и особенно проводимости настолько велики, что роль терапевта или кардиолога в ведении таких больных сократилась до их выявления, определения показаний к хирургическому лечению, направления к специалисту и послеоперационного ведения.

В связи с вышесказанным принятие решения о необходимости, виде и особенностях лечения НР у конкретного пациента должно быть итогом тщательной диагностики вида аритмии, внятного представления о ее причине, нередко непростой оценки баланса риска и пользы выбранного способа лечения. Вопросы клинической фармакологии ААП, показаний и противопоказаний к их применению в этом сложном процессе являются, пожалуй, самой простой частью.

Помимо наличия и выраженности органического поражения сердца, важными аспектами, определяющими особенности фармакотерапии НР, являются также выраженность гемодинамических нарушений (снижение АД, коллапс, шок, синкопальные состояния, симптомы СН, нарушения коронарной перфузии), ими вызываемых, их субъективная переносимость пациентом и прогностическая значимость, т.е. риск возникновения фатальных аритмий - фибрилляции желудочков (ФЖ) или ЖТ, приводящих к ВСС.
Пациенты с первичными НР после исключения специфических аритмий могут быть оставлены без лечения с рекомендациями диспансерного наблюдения 1-2 раза в год. При плохой субъективной непереносимости аритмий необходимо исключение депрессии, тревожно-аффективных расстройств и их коррекция транквилизаторами или антидепрессантами под контролем специалиста. Могут быть использованы ББ - устранение аритмии наблюдается при их назначении у 20% больных.

При специфических состояниях, когда аритмия несет угрозу жизни больного (синдром удлиненного *Q-T,* синдром Бру-гада, аритмогенная правожелудочковая КМП, ГКМП), и ее невозможно устранить хирургическими методами, показаны ААП.

При вторичных НР, помимо лечения основного заболевания, препаратами выбора являются ББ (входящие в схему лечения большинства кардиологических заболеваний - ИБС, АГ, ХСН) и амиодарон. В определенных ситуациях, при отсутствии противопоказаний, применяют другие ААП (рис. 2.18).

Эта глава будет ограничена описанием принятых на сегодняшний день подходов к фармакотерапии НР, для которых доказаны необходимость и безопасность такого лечения. Эти сведения обобщены из нескольких профильных руководств, существующих к настоящему времени. Отдельно и более подробно рассматривается фармакотерапия пациентов с ФП, поскольку это НР является наиболее распространенным из клинически значимых, негативно влияющих на прогноз больных. Кроме того, для этих пациентов особую важность имеют вопросы предотвращения тромбоэмболических осложнений с помощью антикоагулянтов, нередко вызывающие практические трудности. Диагностика, патогенез и хирургическое лечение НР в этой главе не рассматриваются.

Антиаритмические препараты

Механизмами НР могут быть триггер-ная активность (нарушение процессов реполяризации кардиомиоцитов в 3-ю или 4-ю фазы потенциала действия), аномальный автоматизм (ускорение медленной деполяризации кардиомиоцитов в 4-ю фазу потенциала действия) или повторный вход волны возбуждения (reentry). Поэтому в качестве ААП применяются лекарства, разными способами влияющие на эти механизмы.
ААП, хотя и не «излечивают» от аритмии, способны уменьшать или подавлять аритмическую активность и предотвращать рецидивирование аритмий, уменьшать частоту, продолжительность и тяжесть пароксизмов.

Наиболее широко известна классификация ААП, предложенная E.M. Vaughan Williams (1969, 1984). По предложению D. Harrison (1979), препараты I класса были дополнительно разделены на три подкласса: IA, IB и IC (табл. 2.64).

Существует, но практически не применяется на практике V класс ААП (али-нидин[р], фалипамил[р], CM-345, VL-FS49), воздействующих непосредственно на синусовый узел, уменьшая скорость медленной диастолической деполяризации в пейсмекерных клетках, и обладающих антиаритмическим и антифибриллятор-ным действием.

Классификация E.M. Vaughan Williams достаточно условна и имеет определенные недостатки. Действие ААП в условиях организма отличается от воздействия на кардиомиоциты *in vitro:* различные патологические состояния значительно изменяют электрофизиологические свойства миокарда и влияние ААП на них, многие

Рис. 2.18. Общие подходы к лечению нарушений ритма

препараты проявляют свойства нескольких классов. Однако попытка создания более совершенной классификации ААП («Сицилианский гамбит», 1990) не привела к изменению практических подходов и здесь не приводится. Эта систематизация терминов и определений способствует пониманию различных аспектов проблемы медикаментозного лечения аритмий, полезна в методическом плане, являясь систематизированным обзором современных представлений об электрофизиологии сердца, механизмах возникновения аритмий и действии ААП на клеточном и субклеточном уровнях.

Таблица 2.64. Классификация антиаритмических препаратов

Класс	Эффекты	
I - блокаторы быстрых натриевых каналов (мембрано-стабилизирующие средства)	Снижение скорости проведения в тканях с быстрым ответом (миокард предсердий, миокард желудочков, система Гиса-Пуркинье, аномальные тракты проведения), в которых деполяризация обусловлена быстрым входом ионов натрия внутрь клетки	А - умеренно подавляют быструю фазу деполяризации (угнетение фазы 0 ПД). Замедляют скорость проведения возбуждения. Умеренно удлиняют реполяризацию
		В - подавляют быструю фазу деполяризации в измененном миокарде и мало влияют на нее в нормальном. Укорачивают реполяризацию
		С - значительно подавляют быструю фазу деполяризации. Значительно замедляют скорость проведения возбуждения. Оказывают малый эффект на реполяризацию
II - блокаторы β-адренергических рецепторов	Симпатолитическое действие	
III - блокаторы калиевых каналов	Увеличивают продолжительность ПД и рефрактерность миокарда. Удлиняют реполяризацию	
IV - блокаторы медленных кальциевых каналов	Замедление деполяризации в миокарде с медленным ответом (синусовый и АВ-узлы, в которых деполяризация обусловлена медленным входом ионов кальция внутрь клетки)	

ПД - потенциал действия; АВ - атриовентрикулярный.

У всех ААП имеются нежелательные побочные эффекты, частота и выраженность которых зависят от дозы препарата. Подробный перечень побочных эффектов приводится в аннотациях к препаратам. Любой ААП может вызывать аритмоген-ные эффекты, вероятность проявления которых достигает 40-60% (у амиодаро-на около 10%, у препаратов класса IC - 20%). Проаритмическое действие может проявляться в виде жизнеугрожающих НР, особенно у пациентов с выраженным органическим поражением сердца. Из вышесказанного вытекает основной принцип лечения аритмий, сформулированный в 1997 г. R.F. Fogoros: «Избегать назначения антиаритмических препаратов всегда, когда это возможно».

Впервые несоответствие клинической эффективности ААП и их влияния на прогноз было выявлено в исследовании Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST), в котором изучалось действие флекаинида[р], энкаинида[р] и морицизи-на[р]. При предварительном анализе среди больных, принимавших флекаинид[р] и энкаинид[р], несмотря на эффективное устранение желудочковых экстрасистол, было выявлено резкое увеличение общей и внезапной смертности (в 2,5 и 3,6 раза соответственно). В дальнейшем увеличение смертности было выявлено и на фоне приема морицизина[р] (CAST-II). Результаты этих исследований заставили пересмотреть

тактику лечения не только больных с НР, но и кардиологических пациентов в целом. Исследование CAST сыграло важную роль в становлении доказательной медицины.

Из *ААП I класса* в России используют в основном лаппаконитина гидробромид,

диэтиламинопропионилэтоксикарбони-ламинофенотиазин и пропафенон. Эти препараты обладают примерно одинаковой эффективностью и переносимостью. В неотложных ситуациях используют внутривенное введение прокаинамида и лидокаина.

Назначение ААП I класса противопоказано больным с СН, признаками структурного поражения миокарда (перенесенный ИМ, КМП, порок сердца, ФВ ЛЖ ≤40%, гипертрофия миокарда ЛЖ с толщиной стенок ≥1,5 см). Наиболее опасно у таких пациентов использование препаратов IC класса. В настоящее время препаратами выбора при лечении НР у больных с органическим поражением сердца являются ААП, доказанно улучшающие их прогноз, ББ и амиодарон.
Лаппаконитина гидробромид включен российскими экспертами в число препаратов, которые рекомендуется использовать у пациентов с пароксизмами ФП для удержания синусового ритма. Однако ESC не упоминает этот препарат в своих руководствах. Стоит упомянуть, что лаппаконитина гидробромид у пациентов с ФП изучался в очень небольших открытых исследованиях. Более чем за 25 лет существования препарата на рынке в ходе клинических исследований принимали лаппаконитина гидробромид чуть более 400 пациентов; не было ни одного проспективного исследования, в котором препарат принимали бы более 100 пациентов. Проведено только одно исследование, обозначенное как рандомизированное, но в нем участвовали только мужчины моложе 60 лет, число пациентов было малым, а лаппаконитина гидробромид сравнивался с хинидином[р], который в настоящее время с целью удержания синусового ритма не используется. Еще одно исследование, на которое ссылается текст российских руководств по лечению ФП, вообще не ставило своей целью сравнивать антиаритмическую активность препаратов. Более того, эффективность лаппаконитина гидробромида в нем была ниже некоторых других ААП. Методика проведения этих исследований, а также их результаты не дают достаточно убедительных оснований для использования препарата в клинической практике до проведения дополнительных крупных рандомизированных исследований.

Антиаритмический эффект *ААП II класса, ББ* обусловлен уменьшением симпатической стимуляции за счет блокады β-адренергических рецепторов кардио-миоцитов. Ранее считалось, что в основе антиаритмических эффектов ББ лежит мембраностабилизирующее действие («хинидиноподобное», обусловливающее снижение сократительной способности кардиомиоцитов и АВ-проводимости - отрицательный ино- и дромотропный эффекты), однако в реальных клинических условиях мембраностабилизирую-щий эффект оказался незначительным: он проявляется при использовании доз, в 10-100 раз превосходящих обычно применяемые у кардиологических пациентов. У больных со значительным снижением сократимости и АВ-проводимости мем-браностабилизирующее действие может иметь дополнительное неблагоприятное значение.
Поэтому ББ наиболее эффективны при аритмиях, связанных с симпатико-адре-наловыми влияниями [так называемых катехоламинзависимых, или адренерги-ческих, аритмиях - наджелудочковой тахикардии (НЖТ), ФП], возникновение которых, как правило, связано с физической нагрузкой или психоэмоциональным напряжением. Поскольку ББ не обладают непредсказуемым проаритмогенным эффектом, они являются препаратами выбора для лечения аритмий при врожденных синдромах удлинения интервала *Q-T*. ББ за счет отрицательного хронотропного действия позволяют эффективно снижать частоту сердечных сокращений (ЧСС) при постоянной форме ФП (препятствуя тем самым прогрессированию СН). ББ успешно

применяют при лечении желудочковых НР, в том числе ЖТ. Доказано, что они снижают риск ВСС, в связи с чем их назначение является обязательным у больных с высоким риском этого осложнения.

При аритмиях, не связанных с симпатической гиперактивацией, ББ гораздо менее действенны, но их добавление в схему лечения нередко значительно увеличивает эффективность других ААП и снижает риск аритмогенного эффекта и негативное влияние на прогноз ААП I класса, в том числе у больных с органическим поражением сердца.

ББ не рекомендуют назначать у больных с синдромом WPW, так как они способны улучшать проведение по дополнительным проводящим путям, что может привести к резкому увеличению ЧСС, артериальной гипотонии и даже ВСС.

Для постоянного приема предпочтительны препараты этой группы, высокоселективно блокирующие β_1-адренорецепторы, поскольку они реже приводят к побочным реакциям, реализуемым через блокаду β_2-рецепторов (бронхоспазм, спазм периферических артерий, нарушения ли-пидного и углеводного обмена, изменения функционального состояния форменных элементов крови). Индекс ci/β2 к ci/β1, характеризующий степень кардиоселектив-ности, составляет 1,8:1 для неселективного пропранолола, 1:20 - для метопроло-ла, 1:35 - для атенолола и бетаксолола, 1:75 - для бисопролола.
Выраженное вазодилатирующее действие неселективного блокатора β_1-, β_2-и α_1-адренорецепторов карведилола (как и небиволола) значительно нивелирует реализацию β-блокирующих свойств этих лекарств, поэтому в основном они применяются при АГ и СН.

Для регулярного приема с целью предотвращения рецидивов пароксизмаль-ных тахинарушений ритма используют препараты длительного действия для одноили двукратного приема (метопролол, бисопролол, атенолол). В острых ситуациях для купирования пароксизма или замедления ЧСС удобнее использовать препараты короткого действия - пропранолол (несмотря на его неселективность) и высокоселективный эсмолол.

К абсолютным противопоказаниям к применению ББ относят выраженную брадикардию в покое (ЧСС <50 в минуту), синдром слабости синусового узла, АВ-блокаду II и III степени (без установленного искусственного водителя ритма), острую СН, БА и тяжелую стойкую бронхиальную обструкцию другой природы, артериальную гипотензию (САД ниже 100 мм рт.ст.). Нарушения периферического кровообращения («перемежающаяся» хромота, синдром Рейно), депрессия, ФХЦ считаются относительными противопоказаниями к ББ.

При постоянном приеме дозы ББ титруют от минимальных до эффективных, обладающих удовлетворительным антиаритмическим эффектом, подтвержденным результатами суточного монитори-рования ЭКГ, или, у пациентов с ХСН, до максимально переносимых. Скорость титрации определяется клинической ситуацией и индивидуальными особенностями больного. Критерием достаточной β-блокады является снижение ЧСС в покое до 50-60 в минуту. В период подбора дозы необходимо также тщательно следить за АД, поскольку препараты этой группы обладают гипотензивным действием, и другими аспектами переносимости - развитием слабости, явлений брон-хоспазма, нарушений проводимости, усилением симптомов артериальной ишемии при атеросклерозе.
Широко используемый представитель *ААП III класса* *амиодарон* обладает свойствами всех четырех классов ААП и оказывает умеренное о -адреноблокирующее и антиоксидантное действие, являясь самым эффективным из существующих ААП. При этом, несмотря на достаточно высокую частоту возникновения экстра-кардиальных побочных эффектов, ами-одарон является и самым безопасным (после ББ) ААП. В

ходе многочисленных крупных контролируемых исследований эффективности и безопасности амиода-рона доказано его положительное прогностическое действие: снижение общей смертности, частоты ВСС. Частота возникновения ЖТ типа «пируэт» на фоне приема амиодарона гораздо ниже, чем на фоне других ААП, удлиняющих интервал *Q-T*, и составляет менее 1%.

Применение амиодарона эффективно при всех вариантах наджелудочковых и желудочковых аритмий. Даже при аритмиях, рефрактерных ко всем остальным ААП, эффективность препарата достигает 60-80% как при внутривенном введении, так и при приеме внутрь.

Общепринята следующая схема применения препарата: нагрузочные дозы (200 мг 3 р/день в течение 1 нед, далее - 200 мг 2 р/день еще 1 нед) с последующим переходом к поддерживающим дозам - длительно по 200 мг 1 раз в день 5-7 дней в неделю. Эффективными поддерживающими дозами амиодарона могут быть 100 мг/сут и даже 50 мг/сут.

Антиаритмический эффект наступает более быстро при назначении высоких нагрузочных доз амиодарона во время «насыщения», например, по 1200 мг/сут и более в течение 1 нед, далее - постепенное снижение дозы до 200 мг в день (титрование по эффекту до минимальных эффективных доз). Есть сообщения об эффективном применении очень высоких доз амиодарона - по 800-2000 мг 3 р/день (т.е. до 6000 мг/сут - до 30 таблеток в день!) у больных с тяжелыми, рефрактерными к другим способам лечения опасными для жизни желудочковыми аритмиями с повторными эпизодами ФЖ. Однократный прием амиодарона в дозе 30 мг/кг веса официально рекомендован как один из способов восстановления синусового ритма при ФП.
При болюсном внутривенном введении препарат обычно вводят 5 мг/кг массы тела в течение 5 мин. Одна из наиболее популярных схем внутривенного введения амиодарона: болюс 150 мг за 10 мин, затем инфузия со скоростью 1 мг/мин в течение 6 ч (360 мг за 6 ч), далее инфузия со скоростью 0,5 мг/мин. При желудочковых тахиаритмиях внутривенное введение амиодарона более эффективно, чем применение лидокаина, бретилия тозилата и прокаинамида.

К сожалению, при длительном приеме возможны развитие фотосенсибилизации, изменение цвета кожи, нарушение функции ЩЖ (как гипо-, так и гипертиреоза), повышение уровня трансаминаз, развитие периферической нейропатии, мышечной слабости, тремора, атаксии, нарушений зрения. Большинство этих побочных эффектов обратимы и исчезают после отмены или снижения дозы амиодарона. Гипотиреоз нередко корригируется левоти-роксином натрия без отмены амиодарона. Наиболее опасным побочным эффектом амиодарона является поражение легких, частота которого составляет 1-17%, а смертность в случае развития фиброза легких - 10-20%. Однако в большинстве случаев поражения легких развивались при длительном приеме больших поддерживающих доз амиодарона - более 400 мг/сут, которые в настоящее время применяют крайне редко. В настоящее время частота «амиодаронового поражения легких» составляет <1% в год.

Другие представители *ААП III класса (дофетилид*[р]*, ибутилид*[р]*, нитрофенил-диэтиламинопентилбензамид, droне-дарон)* в РФ не зарегистрированы. Они удлиняют интервал *Q-T,* их применение сопровождается повышенным риском возникновения ЖТ типа «пируэт».

Соталол представляет собой смесь право- и левовращающего стереоизомеров. На 60% он состоит из левовращающего изомера (l-соталола), который является ББ (II класс ААП), и увеличивает продолжительность потенциала действия кардио-миоцитов, как ААП III класса. Оставшиеся 40% соталола - это правовращающий

изомер (d-соталол), обладающий свойствами ААП III класса.
Поэтому соталол эффективен и при наджелудочковых, и при желудочковых НР. Основные формы выпуска соталола - это таблетки по 80 и 160 мг, назначаемые для двукратного приема в сутки. Начальная доза составляет, как правило, 160 мг/сут (по 80 мг утром и вечером), но в некоторых случаях (например, при тенденции к синусовой брадикардии) может быть уменьшена вдвое, до 80 мг/сут.

Для постоянного приема соталол обычно назначается в дозе 160-320 мг/сут, редко (при желудочковых НР сердца) - 480 мг/сут. Применение препарата в больших дозах ограничено опасностью развития синусовой брадикардии и увеличения интервала *Q-T* как фактора риска возникновения пируэтной ЖТ. Поэтому прием этого препарата желательно начинать в стационаре, под контролем ЭКГ. При его назначении необходимо тщательно контролировать (особенно в первые 3 дня) величину корригированного интервала *Q-T,* который не должен превышать 0,5 с.

Препарат нельзя назначать пациентам с кардиогенным шоком, синдромом слабости синусового узла, АВ-блокадой II-III степени, удлиненным интервалом *Q-T*, выраженной гипертрофией миокарда, ХСН. Противопоказаниями для назначения соталола также являются: метаболический ацидоз, обструктивные заболевания легких, болезнь Рейно, об-литерирующие заболевания сосудов нижних конечностей (из-за неселективности β-блокирующего действия). Если пациент страдает почечной недостаточностью, дозу соталола уменьшают или назначают его 1 р/сут.

Основным показанием для назначения *ААП IV класса, верапамила и дилтиазе-ма* является купирование пароксизмов АВ-узловой реципрокной тахикардии (АВУРТ). Эффективность верапамила и дилтиазема в купировании пароксиз-мальных наджелудочковых тахикардий составляет 80-100%. Вторым показанием для применения верапамила и дилтиазема служит урежение ЧСС при тахисистоли-ческой форме ФП. Следует отметить, что внутривенное введение верапамила противопоказано при ФП у больных с синдромом WPW, так как у некоторых больных после введения верапамила наблюдается резкое увеличение частоты сокращений желудочков до 300 в минуту и более. Существует верапамилчувствительная ЖТ, при которой верапамил выступает в качестве препарата выбора и нередко единственного эффективного ЛС.

Отрицательное инотропное действие антагонистов кальция не позволяет применять их у больных с клинической картиной СН или с бессимптомной дисфункцией ЛЖ. Сочетание недигидропиридиновых антагонистов кальция и ББ крайне нежелательно, поскольку может привести к опасному взаимному потенцированию отрицательного хронотропного и инотроп-ного действия.

Названия лекарственных препаратов, схемы их применения при оральном и парентеральном использовании и дозы приводятся в табл. 2.65 и 2.66. Цветом выделены препараты, не зарегистрированные в Государственном реестре лекарственных средств (http://grls.rosminzdrav.ru/ grls.aspx?s=), по состоянию на 22.04.2019.

Принципы выбора ААП. Как и при лечении других заболеваний, выбор ААП осуществляется прежде всего на основании данных об эффективности, безопасности, побочных эффектах и противопоказаниях к его назначению. При наличии показаний для лечения того или иного варианта НР выбирают препарат, наиболее приемлемый для данного больного. В дальнейшем при необходимости последовательно оценивают все имеющиеся ААП до тех пор, пока не будет обнаружено первое эффективное средство, или выбирают самый подходящий препарат из нескольких действенных. В случае отсутствия эффекта от монотерапии подбирают комбинацию ААП или применяют немедикаментозные способы лечения аритмий.

У больных с первичными НР считается допустимым назначение любых ААП. У пациентов со вторичными НР препаратами первого выбора являются ББ или амиодарон. При неэффективности монотерапии оценивают эффект их сочетания, далее применяют ААП I класса (как правило вместе с ББ и/или амиодароном, а не вместо них, рис. 2.19).

Соталол + ААП IC класса
Амиодарон + ББ + ААП IC класса
ББ + ААП I класса
Амиодарон + ААП IC класса
ААП I класса
Соталол
ББ + амиодарон
ББ или амиодарон

Рис. 2.19. Примерная последовательность подбора эффективной медикаментозной терапии у больных с рецидивирующими аритмиями

В период подбора дозы ААП необходимо как минимум ежедневно регистрировать

ЭКГ с целью оценки проводимости, поскольку большинство применяемых препаратов способны вызвать ее нарушения, а также другие виды НР. Замедление скорости деполяризации проявляется в виде расширения зубца *P* и комплекса *QRS.* Замедление реполяризации желудочков на ЭКГ проявляется в виде удлинения интервала *Q-T.*

Таблица 2.65. Дозировки антиаритмических препаратов при регулярном приеме внутрь

Класс препарата	Название препарата	Средняя разовая доза, г	Средняя суточная доза, г	Максимальная суточная доза, г
IA	Хинидин[р]	0,2-0,4	0,8-1,2	2,0
	Прокаинамид	0,5-1,0	2,0-4,0	6,0
	Дизопирамид[р]	0,1-0,2	0,4-0,8	1,2
	Аймалин[р]	0,05	0,15-0,3	0,4
IB	Мексилетин[р]	0,1-0,2	0,6-0,8	1,2
	Фенитоин	0,1	0,3-0,4	0,5
IC	Морацизин	0,2	0,6-0,9	1,2
	Флекаинид[р]	50	100	400
	Диэтиламино-пропионилэтокси-карбониламино-фенотиазин	0,05	0,15	0,3
	Пропафенон	0,15	0,45-0,9	1,2
	Лаппаконитина гидробромид	0,025	0,075-0,125	0,3
II*	Пропранолол	0,01-0,02	0,04-0,08	0,12
	Атенолол	0,0125-0,025	0,075-0,15	0,25
	Метопролол	0,025-0,05	0,1-0,2	0,3
	Бисопролол	0,00125-0,005	0,005-0,01	0,02
	Небиволол	0,0025-0,005	0,005	0,01

	Карведилол	0,0125	0,025	0,1; >70 лет - 0,05
III	Амиодарон	0,2	0,6 в течение 10-15 дней, далее 0,2-0,4	1,2 в период насыщения
	Дронедарон	0,4	0,8	0,8
	Дофетилид[р]	0,5	1	1
	Соталол	0,04-0,16	0,16-0,32	0,64
IV	Верапамил	0,04-0,08	0,24-0,32	0,48
	Дилтиазем	0,06-0,1	0,18	0,36
Неклассифицированные препараты				
Сердечные гликозиды	Дигоксин	0,000125-0,00025	0,000125-0,00075	**
Ингибитор If-тока синусового узла (СУ)	Ивабрадин	0,0025-0,005	0,005-0,01	0,15

* Для лечения ИБС и АГ дозы могут быть выше. ** Определяется при оценке концентрации препарата в крови.

Эффективность и безопасность антиаритмической терапии оцениваются с помощью суточного мониторирования ЭКГ по Холтеру (СХМ) через 1-3 сут после ее назначения или коррекции, при назначении амиодарона - через 7-10 сут или при достижении насыщающей дозы в 10,0 г. Большинство ААП обладают отрицательным хронотропным действием, т.е. уменьшают ЧСС, поэтому важными параметрами безопасности лечения являются минимальная зарегистрированная ЧСС (особенно в ночное время), максимальный интервал *R-R.*

Таблица 2.66. Дозировки и схемы применения антиаритмических препаратов при внутривенном введении (под контролем электрокардиографии)

Препарат	Фармакологическая группа	Дозы, схемы
Прокаинамид	ААП I A класса	500-1000 мг в течение 15-20 мин под контролем АД
Лидокаин	ААП I B класса	100-200 мг за 3-5 мин, при необходимости - последующее капельное введение 2 мг/мин
Пропафенон	ААП 1 C класса	2 мг/кг за 15 мин
Пропранолол	ААП II класса, ББ короткого действия	0,1 мг/кг за 10-15 мин под контролем АД
Эсмолол	ААП II класса, ББ ультракороткого действия	В/в инфузия 0,5 мг/кг за 1 мин (нагрузочная доза), затем по 0,05 мг/кг/мин в течение 5 мин. При отсутствии эффекта каждые 5 мин повторяют нагрузочную дозу, а поддерживающую - увеличивают на 0,05 мг/кг/мин
Метопролол	ААП II класса, ББ	2,5-10 мг в/в болюсно. При необходимости - повторить
Соталол	ААП III класса со свойствами ББ	20-120 мг за 20 мин под контролем АД. При необходимости - повторное введение через 6 ч
Амиодарон	ААП III класса	5 мг/кг в течение 15-20 мин в разведении на 250 мл раствора. Предпочтительно через центральный венозный катетер. Далее - капельное введение: 150 мг/10 мин, затем 360 мг/6 ч, 540 мг/18 ч. При необходимости в последующие сутки продолжать капельную инфузию со скоростью 0,5 мг/мин
Вернакалант[р]	ААП III класса	3 мг/кг болюсно за 10 мин. При необходимости через 15 мин - второй болюс 2 мг/кг за 10 мин
Ибутилид[р]	ААП III класса	Масса тела >60 кг - 1 мг в течение 10 мин (<60 кг - 10 мг/кг). При необходимости через 10 мин дробно 1 мг в течение 10 мин

Нитрофенил-диэтиламино-пентилбенза-мид*	ААП III класса	0,125 мг/кг за 3-5 мин. При необходимости - повторное введение через 15 мин (если *Q-T* <500 мс)
Ниферидил[р]*	ААП III класса	10 мкг/кг за 5 мин. При необходимости - повторные введения с интервалом 15 мин (если *Q-T* ≤500 мс) до купирования или до суммарной дозы 30 мкг/кг
Верапамил	ААП IV класса, блокатор кальциевых каналов L-типа (фенилалкиламинового ряда)	2,5-10 мг в/в болюсно за 5 мин. При необходимости - повторить
Дилтиазем	ААП IV класса, блокатор кальциевых каналов	15-25 мг в/в болюсно. При необходимости - повторить
Аденозин (АТФ)	Эндогенный нуклеозид, агонист аденозиновых рецепторов ультракороткого действия	3 мг за 2 с, при необходимости - повторное введение через 2 мин. 6 мг за 2 с, при необходимости - повторное введение через 2 мин. 12 мг за 2 с
Дигоксин	Сердечный гликозид	0,25-1 мг струйно или капельно (доза подбирается индивидуально)
Магния сульфат	Ингибитор высвобождения кальция из саркоплазмати-ческого ретикулума	2-4 г медленно под контролем АД. При необходимости и отсутствии гипотонии доза может быть увеличена до 6-10 г

* Нитрофенилдиэтиламинопентилбензамид и ниферидил[р] должны применяться только в условиях палаты интенсивной терапии с последующим наблюдением больных в течение суток.

Единственным эффективным средством лечения брадиаритмий является электрокардиостимуляция, в экстренных ситуациях возможно применение атропина. Несмотря на существующую в РФ широкую практику использования метаболических препаратов (винпоцетин, депротеинизи-рованный гемодериват крови телят, мель-доний и т.д.), электролитных растворов (соли калия, натрия, магния), витаминов и т.д. у пациентов с брадиаритмиями данные вмешательства неэффективны.

Наджелудочковые (суправентрикулярные) нарушения ритма

Наджелудочковая экстрасистолия

НЖЭС является одной из наиболее частых аритмий у людей любого возраста. При СХМ выявление до 400 (200 надже-лудочковых и 200 желудочковых) экстрасистол в сутки считается нормальным явлением, НЖЭС может быть одиночной или парной, иметь характер аллоритмии (би-, три-, квадригеминии). Необходимость и способ лечения определяются не количеством и особенностями экстрасистол, а их клиническим значением.

Возникновению НЖЭС могут способствовать различные заболевания сердечно-сосудистой системы: ИБС, АГ, КМП, КПС, миокардит, перикардит, эндокринные заболевания (тиреоидная дисфункция, гиперкортицизм, гормонпродуци-рующие опухоли), а также структурные и функциональные нарушения других органов и систем организма. У практически здоровых лиц НЖЭС может быть спровоцирована эмоциональным стрессом, интенсивной физической нагрузкой, интоксикацией, нарушениями электролитного и кислотно-основного баланса крови, употреблением кофеина и других стимуляторов, алкоголя, курением, приемом различных лекарственных препаратов (например, симпатомиметиков в виде назальных спреев или дозированных аэрозольных ингаляторов). Сердечные гликозиды также могут вызвать экстрасистолию. В таких случаях необходимо устранение причинного фактора.

НЖЭС обычно протекают бессимптомно или малосимптомно, однако некоторые пациенты ощущают их в виде сердцебиения, перебоев в работе сердца. М.С. Куша-ковский отмечал, что «чем тяжелее воспринимается пациентом экстрасистолия, тем

меньше вероятность, что у пациента имеется тяжелое поражение сердца». Поскольку этот вид НР сердца не влияет на продолжительность жизни и трудоспособность, НЖЭС в подавляющем большинстве случаев не требуют лечения (III, С здесь, и далее класс рекомендаций и уровень доказательности приводятся в соответствии с [4-9]). После обследования, направленного на исключение основных причин НЖЭС, важно объяснить больному безопасность этого состояния, снизить тревогу, связанную с возникающими ощущениями, объяснить, какие факторы могут их вызывать.
Сама НЖЭС не приводит к аритмогенной дилатации сердца, однако может вызвать провоцирующие ее суправентрикулярную тахикардию, ТП или ФП. В таких случаях выбор тактики лечения определяется типом регистрируемых тахиаритмий (IIa, С).

В случаях, когда НЖЭС сопровождается выраженным субъективным дискомфортом, возможно проведение симптоматической терапии ББ (IIa, С), предпочтительно кардиоселективными, пролонгированного действия: бисопрололом, небивололом, метопрололом. При их непереносимости или наличии противопоказаний возможно применение верапамила. Определенную роль играют седативные средства (валерианы лекарственной корневищ с корнями настойка, пустырника травы настойка, Ново-Пассит♠) или транквилизаторы (IIa, С). Перед назначением психотропных средств целесообразна консультация психотерапевта.

Ускоренный

суправентрикулярный ритм

Ускоренные суправентрикулярные ритмы (ускоренный предсердный ритм, ускоренные ритмы из АВ-соединения) обычно бессимптомны, поэтому относительно редко выявляются в клинической практике, чаще у лиц молодого возраста без признаков заболевания сердца. Среди причин ускоренных суправентрикуляр-ных ритмов - нарушение вегетативной регуляции работы сердца, дисфункция синусового узла, применение сердечных гликозидов.

Ускоренные суправентрикулярные ритмы обычно не требуют специального лечения (III, С), принципы симптоматической терапии такие же, как при НЖЭС (см. выше, IIa, С).

В редких случаях, при неэффективности фармакотерапии длительных эпизодов ускоренных суправентрикулярных ритмов, сопровождаемых выраженной симптоматикой, возможно проведение радиочастотной катетерной аблации (РЧА) источника аритмии (IIa, С).

Наджелудочковые тахикардии

Синусовая тахикардия обычно не требует специфического лечения (III, С). Ведение больных должно быть направлено на устранение причины аритмии (I, С), что, как правило, приводит к восстановлению нормальной частоты синусового ритма (отказ от курения, приема алкоголя, употребления крепкого чая, кофе, отмена симпатомиметиков, при необходимости - коррекция гиповолемии, лечение лихорадки и т.п.).
Надо понимать, что тахикардия, в том числе синусовая, может быть механизмом, компенсирующим снижение кислородной емкости крови при анемии, нарушения газового состава крови при ДН, снижения ударного объема крови при СН. В таких случаях лечение, направленное на снижение ЧСС, не оправдано, необходимо сфокусировать усилия на лечении основного заболевания. Уменьшение выраженности тахикардии будет отражать правильность диагностической концепции и выбранного способа лечения.

В тех случаях, когда синусовая тахикардия провоцирует приступы стенокардии напряжения, способствует прогрессиро-ванию недостаточности кровообращения или

приводит к выраженному субъективному дискомфорту, рекомендуется симптоматическая терапия ББ (I, C, предпочтительно кардиоселективными, длительного действия - небивололом, бисопрололом, метопрололом). При невозможности их применения используют не-дигидропиридиновые антагонисты кальция (верапамил, дилтиазем), ивабрадин (ингибитор If-каналов синусового узла) или дигоксин (IIa, C). В исключительно редких случаях при высокосимптоматичной синусовой тахикардии, резистентной к лекарственной терапии, целесообразно проведение больным РЧА или модификации синусового узла с имплантацией постоянного ЭКС.

Сино-атриальной реципрокной тахикардии, в отличие от синусовой, свойственны приступообразный характер течения с внезапным началом и окончанием аритмии. Сино-атриальная реципрокная тахикардия - одна из наиболее редких форм НЖТ (около 1-3%), встречается в любом возрасте, чаще у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы.

Прервать сино-атриальную реципрок-ную тахикардию возможно при помощи «вагусных» проб, чреспищеводной электростимуляции предсердий (ЧПЭС), а также посредством внутривенного введения аденозина (АТФ), верапамила (I, B). Также возможно использование эсмолола, пропранолола или дигоксина.
С целью профилактики симптоматических эпизодов аритмии целесообразно применение ББ, верапамила или дигоксина. При отсутствии их эффекта и противопоказаний используют ААП I класса (IIa, C).

При неэффективности лекарственной профилактической терапии возможно проведение РЧА. Следует учитывать, что нанесение термического повреждения в непосредственной близости от синусового узла сопряжено с риском его дисфункции.

Предсердные тахикардии составляют примерно 20% всех НЖТ, к их возникновению предрасполагают АГ, ИБС, миокардиты, пороки сердца, а также наличие хронических бронхолегочных заболеваний, алкогольная, наркотическая и диги-талисная интоксикация, эндокринные заболевания (тиреотоксикоз, ФХЦ и др.), избыточная масса тела, апноэ сна, нарушения электролитного и кислотно-основного состава крови. Нередко регистрируются ятрогенные предсердные тахикардии после хирургических/катетерных операций на предсердиях.

У больных с *реципрокными предсерд-ными тахикардиями* для купирования приступов применяется внутривенное введение ААП I (прокаинамид, пропа-фенон) и III класса (соталол, амиодарон), а также ЧПЭС (IIa, C). В неотложных случаях (ОКС, ОСН, другие жизнеугрожаю-щие состояния), а также при неэффективности других видов лечения целесообразно купирование аритмии при помощи ЭИТ (I, B). В случае «автоматических» пред-сердных тахикардий для прекращения аритмии препаратами выбора являются ББ (эсмолол, пропранолол, IIa, C).

Методом выбора при повторно рецидивирующей монофокусной предсердной тахикардии является проведение РЧА, что позволяет достичь радикального излечения у подавляющего большинства больных (более 90%). При хаотической предсердной тахикардии катетерная аблация менее эффективна (около 70%). В качестве альтернативы проведению РЧА рекомендуется профилактическое назначение ААП I класса (диэтилами-нопропионилэтоксикарбониламинофе-нотиазин, лаппаконитина гидробромид, пропафенон, возможно, в сочетании с ББ) или III класса (соталол, дронедарон, амиодарон) (IIa, C).

Как сказано выше, назначение ААП I класса противопоказано больным с СН, признаками структурного поражения миокарда из-за проаритмического действия (III, C). При наличии признаков СН (острой или хронической), а также при снижении величины ФВЛЖ <40% может использоваться только амиодарон (IIa, C).

С целью снижения частоты желудочкового ритма при предсердной тахикардии целесообразно применение ББ, верапами-ла или дигоксина (I, C).

Для прекращения приступа *АВУРТ* используют «вагусные» пробы (I, C), при их неэффективности внутривенно применяют аденозин (АТФ) или верапамил (I, B). В неотложных ситуациях возможно купирование АВУРТ при помощи ЭИТ (IIa, C) или ЧПЭС.

Методом выбора при повторно рецидивирующей АВУРТ является проведение РЧА «медленного» пути АВ-узла, что позволяет достичь радикального излечения аритмии у подавляющего большинства (более 95%) больных. При невозможности проведения РЧА препаратом выбора для профилактики пароксизмов АВУРТ является верапамил (IIa, C). Для удобства больных целесообразно назначение ретардных форм верапамила, требующих одноили двукратного приема в сутки. При неэффективности верапамила и отсутствии противопоказаний могут быть использованы ААП I класса: пропафе-нон, диэтиламинопропионилэтоксикарбониламинофенотиазин, лаппаконитина гидробромид и др.

Второй после АВУРТ по частоте причиной НЖТ (около 25%) являются синдромы преждевременного возбуждения желудочков вследствие аномального дополнительного проводящего пути, например - WPW. Наиболее часто встречающейся формой НЖТ при синдроме WPW является *пароксизмальная ортодромная реци-прокная тахикардия (ПОРТ), реже развивается пароксизмальная антидромная реципрокная тахикардия (ПАРТ).*
Для прекращения приступов ПОРТ и ПАРТ используют «вагусные» пробы, аденозин (АТФ), верапамил или про-каинамид внутривенно, а также ЧПЭС. Если пароксизмы ПОРТ и ПАРТ протекают с избыточно высокой ЧСС и сопровождаются нарушениями гемодинамики (артериальной гипотензией, острыми проявлениями коронарной недостаточности или СН), показано проведение экстренной ЭИТ.

Методом выбора для профилактики повторных приступов НЖТ при синдромах предвозбуждения является проведение РЧА дополнительного проводящего пути, что позволяет добиваться радикального излечения до 90-98% этих больных. При невозможности проведения РЧА для профилактики пароксизмов (при отсутствии противопоказаний) применяются ААП I класса, прежде всего - IC класса: диэтиламинопропи-онилэтоксикарбониламинофенотиазин и пропафенон.

Препараты III класса (соталол и ами-одарон) менее эффективны в отношении профилактики повторных эпизодов ПОРТ и ПАРТ, однако они могут назначаться у больных со структурным поражением сердца, но при наличии СН и/или снижении ФВЛЖ <40% допускается применение только амиодарона. Для профилактики ПОРТ у больных со «скрытыми» дополнительными проводящими путями может применяться постоянный прием верапамила, ББ или сердечных гликозидов.

Больные с синдромом WPW нередко страдают как приступами ПОРТ, так и пароксизмами ФП и ТП. В этом случае верапамил и дигоксин, которые могут быть эффективными в отношении ПОРТ, должны быть отменены. Эти препараты существенно укорачивают эффективный рефрактерный период дополнительного проводящего пути, что, как было представлено выше, способствует опасному и даже фатальному нарастанию частоты желудочкового ответа во время пред-сердных тахиаритмий. Кроме того, у этих больных не должен применяться адено-зин, который способен инициировать ФП с проведением по дополнительному проводящему пути.

Фибрилляция и трепетание предсердий

Лечение больных ФП проводится с целью улучшения качества их жизни и ее продолжительности. Важными задачами также являются улучшение гемодинамических показателей и профилактики осложнений ФП и лечения. Существует две

одинаково эффективных и безопасных (не отличающихся по частоте развития неблагоприятных исходов - прогрессирования СН, повторных госпитализаций, смерти от сердечно-сосудистых и иных причин) стратегии воздействия на сердечный ритм у больных ФП.

1. «Контроль ритма» с помощью лекарственного и/или немедикаментозного противоаритмического лечения, восстановление (при пароксизмах ФП) и поддержание синусового ритма для уменьшения выраженности симптоматики (I В). Развитие рецидива ФП, протекающего с избыточно высоким ритмом желудочков, может потребовать его урежения способами «контроля частоты».

2. «Контроль частоты» желудочкового ритма на фоне сохраняющейся ФП с целью ее поддержания на приемлемом уровне для нормализации самочувствия пациентов. Стратегия предполагает воздержание от проти-воаритмического лечения, восстановления синусового ритма.

Выбор стратегии лечения ФП определяется индивидуально, в зависимости от характера течения аритмии (частоты, длительности, переносимости и обстоятельств купирования пароксизмов), наличия и выраженности анатомических изменений в сердце, сопутствующих заболеваний, переносимости различных групп препаратов, при обязательном учете предпочтений пациента, высказанных на основе информации о возможностях и ограничениях различных методов лечения, предоставленной ему лечащим врачом.

Обычно после первого диагностированного пароксизма у более сохранных пациентов выбирают стратегию «контроля ритма». Стратегию контроля ритма следует считать предпочтительной при ведении пациентов с ФП с проведением через дополнительный проводящий путь и ФП при беременности (IIa, С).

Лечения, гарантирующего отсутствие новых приступов, не существует. Все виды лечения направлены на снижение вероятности рецидива, увеличение межприступ-ного периода. Сложно однозначно высказываться о том, является ли отсутствие приступов ФП результатом правильно подобранной терапии (а не благоприятным течением самого заболевания) и, напротив, свидетельствует ли наличие рецидивов ФП о неадекватности антиаритмического лечения (или без него частота рецидивов была бы еще большей). «После» не обязательно означает «вследствие». Нередко суждение о неэффективности антиаритмического лечения пациентом и врачом выносится через неоправданно короткий срок после его назначения или изменения в связи с развитием очередного пароксизма ФП. Для обоснованной оценки эффективности антиаритмической терапии необходимо накопление данных о частоте, длительности, тяжести и обстоятельствах купирования пароксизмов в течение определенного времени (месяцы), чем меньше частота приступов - тем больше это время.

Со временем происходит укорочение межприступных интервалов, снижается эффективность кардиоверсии, развивается атриомегалия, что становится аргументами против дальнейших попыток восстановления и удержания синусового ритма и перехода к тактике «контроля частоты». Лекарственных препаратов или других методик, позволяющих «перевести» неустойчивую форму ФП в постоянную, не существует - это происходит самостоятельно, несмотря на лечение, или при отказе от попыток кардиоверсии.

Очень важная задача, стоящая перед врачом, - формирование правильного представления пациента о своем заболевании, снижение тревожности, являющейся как следствием, так и причиной аритмии. Необходимо объяснить пациенту, что обычно ФП носит рецидивирующий характер, с увеличивающейся частотой

и длительностью приступов, скорость прогрессии индивидуальна. Чрезвычайно важна терапия заболевания, являющегося субстратом развития ФП (АГ, ожирение, употребление алкоголя, патология ЩЖ, ИБС, КМП). Врач должен поддерживать комплаентность пациента в отношении фармакотерапии (в том числе жесткий контроль над АГ, СД, нарушениями ли-пидного обмена, тиреоидной функции) и немедикаментозных методов лечения (отказ от алкоголя и курения, мероприятия, направленные на нормализацию веса) (IIa, B).

Купирование пароксизмов фибрилляции предсердий

У некоторых пациентов, особенно в дебюте заболевания, пароксизмы ФП могут купироваться самостоятельно, однако симптомы, появляющиеся во время приступа, связанная с ними тревога заставляют больных обращаться за помощью. Важно объяснить пациенту признаки, требующие немедленного внимания врачей (одышка, боль в груди, выраженная слабость, головокружение), важность измерения АД и частоты пульса в этот момент (упомянув о возможных неточностях в работе автоматических тонометров в условиях ФП). Если же приступ проявляется просто ощущением неритмичного учащенного сердцебиения, перебоев в работе сердца, без значимой гипотонии и тахикардии, вызов скорой помощи можно отложить. Часть пароксизмов проходит самостоятельно в физическом и психологическом покое. Увеличить вероятность восстановления ритма можно проведением маневров Вальсальвы, Ашнера, приемом корвалола или валокордина.

При неэффективности этих мероприятий может возникнуть необходимость в неотложном восстановлении синусового ритма (кардиоверсии) с помощью лекарственных препаратов или электричества. Фармакологическая кардиовер-сия эффективна приблизительно в 50% случаев. ЭИТ является более быстрым и эффективным методом восстановления синусового ритма, укорачивающим продолжительность госпитализации (I, B). Фармакологическая кардиоверсия не требует седации пациента или голодания. За исключением неотложных случаев, выбор способа кардиоверсии делает пациент на основе информации, предоставленной врачом (IIa, C).

Медикаментозная кардиоверсия осуществляется с помощью внутривенного введения ААП: амиодарона, пропафенона, флекаинида[р], прокаинамида (при продолжительности аритмии до 48 ч), вернака-ланта[р] (при продолжительности аритмии до 7 сут), а также нитрофенилдиэтилами-нопентилбензамида и ниферидила[р] (при продолжительности аритмии более 7 сут). Соталол, ББ, верапамил, аймалин[р], дигок-син для этой цели не используются.

Флекаинид[р] (не зарегистрирован в РФ) характеризуется доказанной эффективностью у больных с непродолжительным (<24 ч) эпизодом ФП. Обычная доза составляет 2 мг/кг внутривенно в течение 10 мин (I, A) или 200-400 мг *per os* (IIa, B). У большинства пациентов синусовый ритм восстанавливается в течение первого часа после внутривенного введения.

Флекаинид[р] и пропафенон малоэффективны при персистирующей ФП и ТП, их не следует назначать пациентам с нарушенной функцией ЛЖ, его гипертрофией или ИБС. Пропафенон обладает слабой ББ-активностью, поэтому целесообразно избегать его применения у пациентов с тяжелой обструктивной болезнью легких. Ритм восстанавливается через 0,5-2 ч после внутривенного введения (I, A) и через 2-6 ч после приема внутрь (IIa, B).

После введения амиодарона быстрое восстановление синусового ритма происходит редко, обычно на несколько часов позднее, чем после использования фле-каинида[р] и пропафенона. Амиодарон - препарат выбора для кардиоверсии при ФП у пациентов с ХСН, ИБС, клапанными пороками, ГЛЖ (I, A).

Вернакалант[р] (не зарегистрирован в РФ) более эффективен, чем амиодарон, и восстанавливает синусовый ритм при пароксизмальной ФП примерно в 50% случаев в течение 90 мин после введения (I, A), в том числе при ФП после кардиохирургического вмешательства. Вводится внутривенно в дозе 3 мг/кг в течение 10 мин, при неэффективности через 15 мин повторно в дозе 2 мг/кг. Не эффективен при персистирующей ФП и правопредсердном ТП. Может вызвать гипотонию и синусовую брадикардию, незначительно увеличивает *Q-Tc* и продолжительность комплекса *QRS.* Противопоказан при артериальной гипотонии, ХСН III-IV ФК и ФВ ЛЖ ≤35%, а также тяжелом АС и удлинении интервала *Q-T* >440 мс. Следует применять с осторожностью при ХСН I-II ФК, выраженной гипертрофии ЛЖ, ИБС (IIb, B).

Ибутилид[р] (не зарегистрирован в РФ). У больных с недавно развившимся эпизодом ФП инфузия ибутилида[р] (однократная или повторная с интервалом 10 мин) в дозе 1 мг (в течение 10 мин) обеспечивала восстановление синусового ритма в течение 90 мин примерно у 50% случаев (IIa, B). Наиболее важным побочным эффектом является полиморфная ЖТ типа torsade de pointes (tdp), преимущественно неустойчивая, однако иногда требующая ЭИТ. Ожидаемый прирост длительности интервала *Q-Tc* после введения ибути-лида[р] составляет приблизительно 60 мс. У больных с ТП эффективность ибутили-да[р] выше, чем при ФП.

Нитрофенилдиэтиламинопентилбен-замид - первый отечественный ААП III класса. Эффективность его применения для восстановления синусового ритма у больных с пароксизмальной и персисти-рующей формами ФП изучалась в небольших и немногочисленных исследованиях без сравнения с плацебо. Однако в этих исследованиях участвовали пациенты с персистирующей ФП длительностью до 1 года и даже более, у которых медикаментозная кардиоверсия с помощью других ААП практически не дает эффекта и лишь ЭИТ позволяет нормализовать сердечный ритм. Риск аритмогенного действия в виде тахикардии типа tdp для нитрофенилдиэтиламинопентилбенза-мида, как и других ААП III класса, носит дозозависимый характер, что подчеркивает необходимость строгого соблюдения рекомендуемого режима дозирования с использованием дробного введения препарата, начиная с минимальной дозы 0,065 мг/кг. Препарат разрешен к применению только в условиях палаты интенсивного наблюдения с мониторным контролем ЭКГ на протяжении 24 ч после введения препарата. Отсутствуют данные о применении нитрофенилдиэтила-минопентилбензамида у больных с тяжелым структурным заболеванием сердца и при СН.

Прокаинамид - ААП IA подкласса, с 2010 г. исключен из использования для восстановления синусового ритма при ФП в Европейских рекомендациях. Однако в силу сложившихся традиций, а также благодаря невысокой стоимости до сих пор иногда применяется с этой целью в РФ. Для парентерального введения выпускается в ампулах по 500 мг. Обычно используется внутривенное медленное струйное или капельное введение препарата в дозе 500-1000 мг (на изотоническом растворе натрия хлорида или 5% растворе декстрозы). Несмотря на длительное клиническое использование прокаинамида во всем мире, крупных многоцентровых пла-цебо-контролируемых слепых исследований с ним не проводилось. Эффективность прокаинамида при устранении недавно возникшего приступа ФП относительно невысока и достоверно не отличалась от плацебо. Побочные действия препарата включают артериальную гипотензию, диспепсические явления, слабость, ГБ, головокружение, депрессию, бессонницу, галлюцинации, агранулоцитоз, эозинофилию, волчаночноподобный синдром. Проаритмическое действие заключается в возникновении нарушений АВ- и внутри-желудочковой проводимости, полиморфной ЖТ, ФЖ, асистолии.

При невозможности или нежелательности внутривенного введения препаратов медикаментозная кардиоверсия может быть проведена с помощью перорального

приема пропафенона (300 мг внутрь, при сохранении аритмии через 2 ч - дополнительный прием 150-300 мг препарата) или флекаинида[р] (200-300 мг) - у больных без противопоказаний к этим препаратам (IIa, B).

Первая попытка применения такого способа купирования допустима только в условиях стационара, после исключения противопоказаний с помощью ЭхоКГ, под контролем ЭКГ. После приема пропафе-нона или флекаинида[р] может произойти конверсия ФП в ТП с проведением 1:1 и высокой частотой желудочкового ответа, что можно предотвратить превентивным назначением ББ, верапамила или дилти-азема. Если эффективность и, главное, безопасность такой схемы купирования подтверждены, она может быть рекомендована пациенту для самостоятельного применения в амбулаторных условиях при возникновении рецидивов (тактика «таблетка в кармане»). Данный подход представляется несколько менее эффективным по сравнению с кардиоверсией в госпитальных условиях, однако он практичен и обеспечивает чувство контролируемости течения болезни и уверенности пациентов. К сожалению, он реализуется на практике гораздо реже, чем это возможно, по ряду причин: неготовность врачей к отработке этой схемы, более длительное ожидание эффекта, чем при ЭИТ или внутривенном введении препаратов. Кроме того, чаще всего госпитализированным больным с ФП на догоспитальном этапе уже применялись какие-либо ААП, что увеличивает вероятность межлекарственного взаимодействия и затрудняет оценку эффективности и безопасности методики «таблетка в кармане». Если ее отработка признается перспективной для пациента (не выявлено структурной патологии сердца), однако во время текущей госпитализации она по каким-то причинам не реализована, целесообразно при выписке дать письменные рекомендации больному, касающиеся его поведения при развитии очередного пароксизма ФП, о желательности госпитализации без предварительного применения ААП. В случае, если очередной пароксизм будет переноситься пациентом хорошо, он может самостоятельно добраться до больницы или дневного стационара, врачи которого рекомендовали этот подход. В случае, если самочувствие во время приступа будет требовать неотложной помощи, решение о применении ААП будет принято врачом исходя из клинического статуса пациента.

Безопасность медикаментозной карди-оверсии при пароксизме ФП, возникшем несмотря на постоянный прием ААП, не изучена, поэтому в таких ситуациях нередко применяют стратегию контроля ЧСС или используют ЭИТ. Экстренная или плановая ЭИТ применяется при ге-модинамической нестабильности пациента, неэффективности или невозможности медикаментозной кардиоверсии (I, B). Предшествующий прием амиодаро-на (в течение нескольких недель), пропа-фенона, соталола, ибутилида[р], вернака-ланта[р] или флекаинида[р] может способствовать повышению эффективности кар-диоверсии (IIa, B), в то время как назначение ББ, верапамила, дилтиазема и ди-гоксина ее не увеличивает. При плановой ЭИТ антиаритмическую медикаментозную терапию следует назначать заранее за 1-3 дня до процедуры (амиода-рон - за несколько недель) для достижения целевой концентрации препарата в плазме и обеспечения оптимального фармакологического действия. Для смягчения эффекта транзиторной бра-дикардии после ЭИТ возможно внутривенное введение атропина или изопро-теренола[р] или временная чрескожная кардиостимуляция.

У больных с пароксизмами ТП подходы к определению показаний к кардиоверсии, выбору ее способа и конкретного препарата, тактика профилактики кардиоэмболи-ческих осложнений с помощью антикоагулянтов принципиально не отличаются от таковых при ФП. Применение с целью кардиоверсии пропафенона, флекаини-да[р], дофетилида[р] и ибутилида[р] следует комбинировать с пульсурежающими препаратами, чтобы избежать усиления АВ-проведения в соотношении 1:1. Ибутилид[р] более

эффективно восстанавливает ритм при ТП, чем при ФП, в то время как вернакалант[р] - менее эффективно. ЭИТ может быть выполнена с использованием меньшей энергии (50-100 Дж) по сравнению с ФП. Кроме того, возможно восстановить синусовый ритм с помощью сверхчастой стимуляции предсердий с электродов постоянного ЭКС, а также посредством эндо-кардиальной или ЧПЭС.

Несмотря на кажущееся разнообразие средств и сценариев, описанных в рекомендациях, если оставить только препараты, зарегистрированные в РФ, с доказанной эффективностью и безопасностью, схема может быть сильно редуцирована (рис. 2.20).

При любом способе кардиоверсии необходимо соблюдать требования по профилактике нормализационных тромбо-эмболий.

Если длительность эпизода ФП менее 48 ч и риск формирования внутриполост-ных тромбов (в ушке ЛП) низкий (IIa, B), кардиоверсию проводят на фоне максимально раннего назначения антикоагулянтов (профилактических доз нефракциони-рованного гепарина или НМГ либо НОАК, IIa, B). Если пациент до этого эпизода ФП уже принимал варфарин или НОАК, кар-диоверсия проводится на фоне продолжения их приема (в случае с варфарином - если МНО в пределах целевого диапазона, иначе - переход к гепарину или НОАК). При кардиоверсии под контролем ЧПЭ-хоКГ НОАК должны быть назначены по меньшей мере за 4 ч до кардиоверсии.

В дальнейшем проводится оценка показаний к применению оральных антикоагулянтов с помощью шкалы CHA_2DS_2-VASc. Необходимо напомнить, что даже у пациентов с суммой баллов 0 прием оральных антикоагулянтов должен быть продолжен в течение 4 нед после успешной кардиоверсии, пока риск кардиоэмболии сохраняется (I, B). В остальных случаях у больных с умеренным и высоким риском кардиоэмболии, после принятия решения о необходимости приема оральных антикоагулянтов, он должен продолжаться неопределенно долго (I, B).

При длительности пароксизма ФП более 48 ч риск внутриполостного тромбоза существенно выше, поэтому либо его исключают с помощью чреспищеводного эхокардиографического исследования (ЧПЭхоКГ, I, B) и проводят кардиоверсию на фоне антикоагулянтов, либо [при невозможности проведения ЧПЭхоКГ (I, B) или подтверждении тромбоза (I, C)] выбирают тактику контроля частоты на фоне приема оральных антикоагулянтов в течение как минимум 3 нед, после чего необходимость и возможность проведения кардиоверсии оценивают повторно.

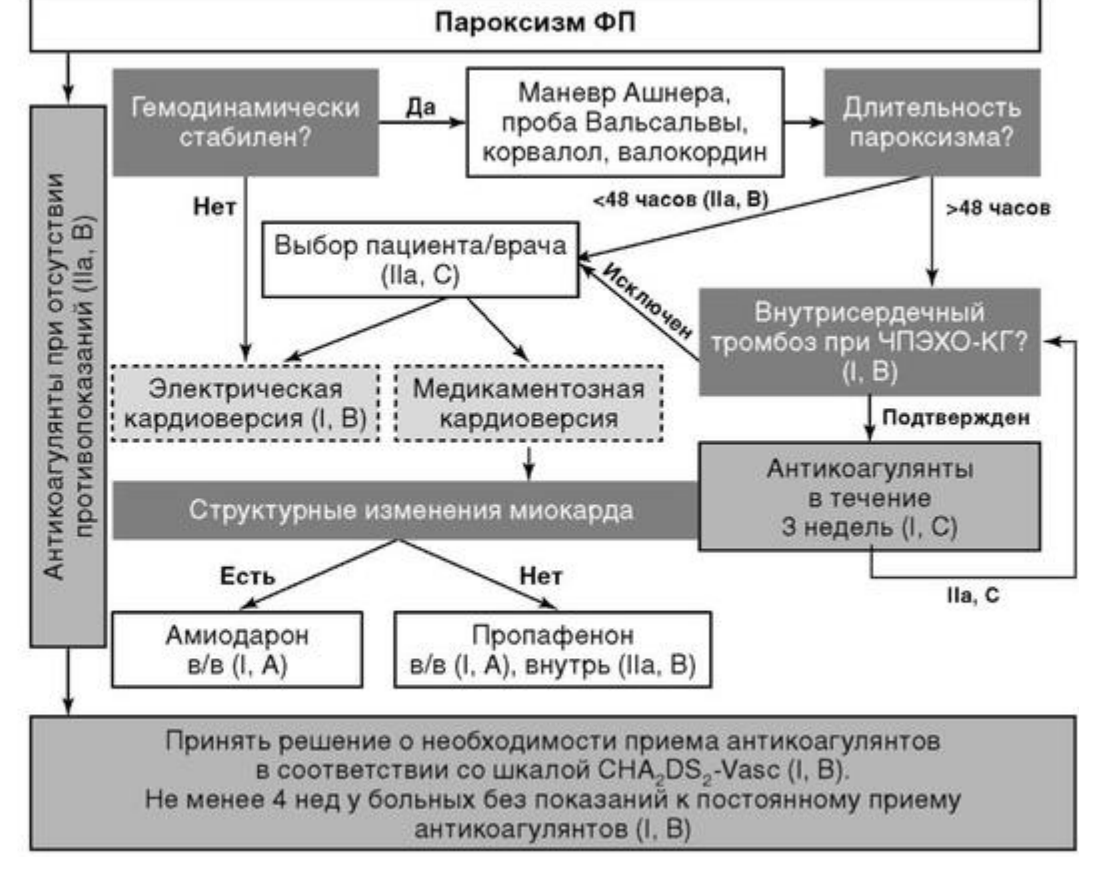


Рис. 2.20. Схема ведения больных с пароксизмами фибрилляции предсердий

Профилактика рецидивов фибрилляции предсердий

Короткие, редкие, легко купирующиеся пароксизмы ФП зачастую не требуют назначения ААП в межприступный период. Некоторые пациенты с редкими (1-2 раза в год) пароксизмами ФП, даже протекающими с выраженной клинической симптоматикой, предпочитают повторные карди-оверсии длительной противорецидивной антиаритмической терапии или лечение, направленное на нормализацию ЧСС в условиях сохраняющейся ФП.

Важнейшим аспектом снижения вероятности рецидива ФП является адекватное лечение заболевания, являющегося субстратом НР, чаще всего - АГ, ИБС, ХСН, патологии ЩЖ, ожирения и т.д. Несмотря на то что препараты, блокирующие гиперактивность РАС (ИАПФ и сартаны), а также статины не обладают собственной антиаритмической активностью, их применение при наличии соответствующих показаний позволяет снизить частоту и тяжесть пароксизмов ФП (IIa, A - IIb, B).

Назначение ААП примерно удваивает вероятность поддержания синусового ритма. Препараты не оказывают достоверного влияния на уровень смертности или сердечно-сосудистых осложнений, однако терапия, направленная на контроль ритма, может несколько увеличить частоту госпитализаций (наиболее часто в связи с рецидивами ФП). С целью уменьшения риска побочных эффектов ААП представляется предпочтительной небольшая длительность курса, например, чтобы избежать ранних рецидивов ФП после РЧА, у пациентов с редкими эпизодами ФП, высоким риском побочных эффектов. Пациенты, принимающие ААП, должны периодически обследоваться на предмет сохранения показаний к лечению и отсутствия противопоказаний (IIa, C).

При назначении ААП необходимо проводить ЭКГ для мониторинга ЧСС, оценки длительности комплекса *QRS* и *Q-T* и появления АВ-блокады (IIa, B). ААП не

рекомендуются пациентам с длительностью интервала *Q-T* >0,5 с или с выраженной дисфункцией синусового или АВ-узла, у которых не имплантирован ЭКС

(III, C).

Медикаментозная профилактика рецидивов ФП (пароксизмальной и перси-стирующей, после кардиоверсии) чаще используется при наличии ярко выраженных симптомов аритмии, которые плохо поддаются устранению средствами контроля ЧСС. Такая профилактика проводится путем регулярного длительного

применения ААП I (лаппаконитина гидробромид, пропафенон, диэтиламинопро-пионилэтоксикарбониламинофенотиазин и др.) и III класса (амиодарон, соталол, дронедарон) (рис. 2.21).

Рис. 2.21. Поддержание синусового ритма после успешного устранения пароксизма фибрилляции предсердий

ААП I класса противопоказаны больным со структурными заболеваниями сердца, в их отсутствие пропафенон и флекаинид[р] могут длительно использоваться для снижения риска рецидива ФП (I, A). Дронеда-рон (не зарегистрирован в РФ) и соталол могут быть использованы и при наличии ИБС, гипертрофии ЛЖ и клапанной патологии (I, A). Применение соталола требует тщательной оценки проаритмогенного риска, препарат не используется при ХСН и почечной недостаточности. Единственным препаратом, разрешенным к применению с целью профилактики рецидивов ФП у больных с ХСН, является амиода-рон (I, A). В остальных случаях амиода-рон, несмотря на большую, чем у других ААП, эффективность, не должен использоваться в качестве препарата первого выбора вследствие значительного количества несердечных побочных эффектов (IIa, C).

При неэффективности профилактической терапии как минимум одним ААП I или III класса для лечения пароксизмаль-ной ФП, сопровождающейся труднопереносимой или объективно тяжелой симптоматикой, в качестве альтернативы может быть использована РЧА (IIa, B). Лишь 50-60% больных имеют стойкий синусовый ритм после однократной процедуры и около 70-80% пациентов - после повторных катетерных вмешательств. Наилучшая эффективность РЧА регистрируется у лиц моложе 65 лет, без признаков органического поражения сердца, АГ и апноэ сна, имеющих нормальный или незначительно увеличенный переднезадний размер ЛП (до 50 мм по ЭхоКГ). У этих пациентов РЧА может рассматриваться в качестве

первого этапа противоаритмического лечения. Проведение РЧА по поводу ФП сопряжено с высоким риском тяжелых и потенциально фатальных осложнений (до 5%), включая инсульт, тампонаду сердца, сосудистые осложнения, парез диафрагмального нерва, стенозы легочных вен, перикардит и предсердно-пищеводные фистулы. У части пациентов по окончании слепого периода после РЧА рецидивы ФП сохраняются и требуется назначение ААП (IIa, B).
Методом выбора при лечении больных с повторными пароксизмами типичного ТП и при персистирующем типичном ТП является проведение РЧА каво-трику-спидального истмуса, радикально устраняющее аритмию у более 90% пациентов. К сожалению, у 15-20% пациентов после успешной РЧА возникают другие НЖТ, чаще всего - пароксизмаль-ная ФП.

При атипичном ТП эффективность РЧА ниже, а риск осложнений - выше. Альтернативой РЧА в этом случае является регулярное длительное применение ААП I класса (пропафенона, диэтиламинопро-пионилэтоксикарбониламинофенотиа-зина или лаппаконитина гидробромида) при отсутствии противопоказаний. В целях профилактики возможных рецидивов ТП с высокой частотой проведения на желудочки рекомендуется комбинировать ААП I класса с ББ или верапамилом. Препараты III класса (соталол, дронедарон и амиодарон) менее эффективны в отношении профилактики повторных эпизодов ТП. При СН и/или ФВ ЛЖ <40% допускается применение только амиодарона.

Контроль частоты сердечных сокращений

Стратегия «контроля частоты ритма желудочков» с использованием ББ, сердечных гликозидов, недигидропиридиновых антагонистов кальция предпочтительна у больных с бесили малосимптомной ФП (ТП), с неэффективностью предшествующих попыток назначения ААП для профилактики пароксизмов ФП (ТП), с тяжелым органическим поражением сердца. Более того, контроль частоты ритма желудочков должен быть обеспечен у всех больных с неустойчивыми формами ФП (ТП), получающих ААП в межприступный период, так как при этом всегда существует вероятность рецидива ФП, который не должен протекать с избыточно высоким ритмом желудочков.

Доказательных данных относительно оптимальной терапии для контроля уровня ЧСС при сохраняющейся ФП довольно мало, они ограничены результатами краткосрочных перекрестных и наблюдательных исследований.
В случае если ФП диагностирована впервые и кардиоверсия не планируется, в первую очередь необходимо оценить клинический статус больного, выявить и устранить причину тахисистолии: инфекция, эндокринный, электролитный дисбаланс, анемия и легочная эмболия. Выбор ЛС и целевого уровня ЧСС будет зависеть от особенностей пациента, симптоматики, уровня ФВ ЛЖ и стабильности гемодинамики (рис. 2.22).

Для острого контроля ЧСС дилтиазем/ верапамил (I, B) и ББ (I, B) предпочтительнее, чем дигоксин (I, B) из-за их быстрого начала действия и влияния на симпатический тонус. У больных со сниженной ФВ ЛЖ следует использовать ББ (I, B) и/или дигоксин (I, B), так как дилтиазем и верапамил могут оказать отрицательный инотропный эффект.

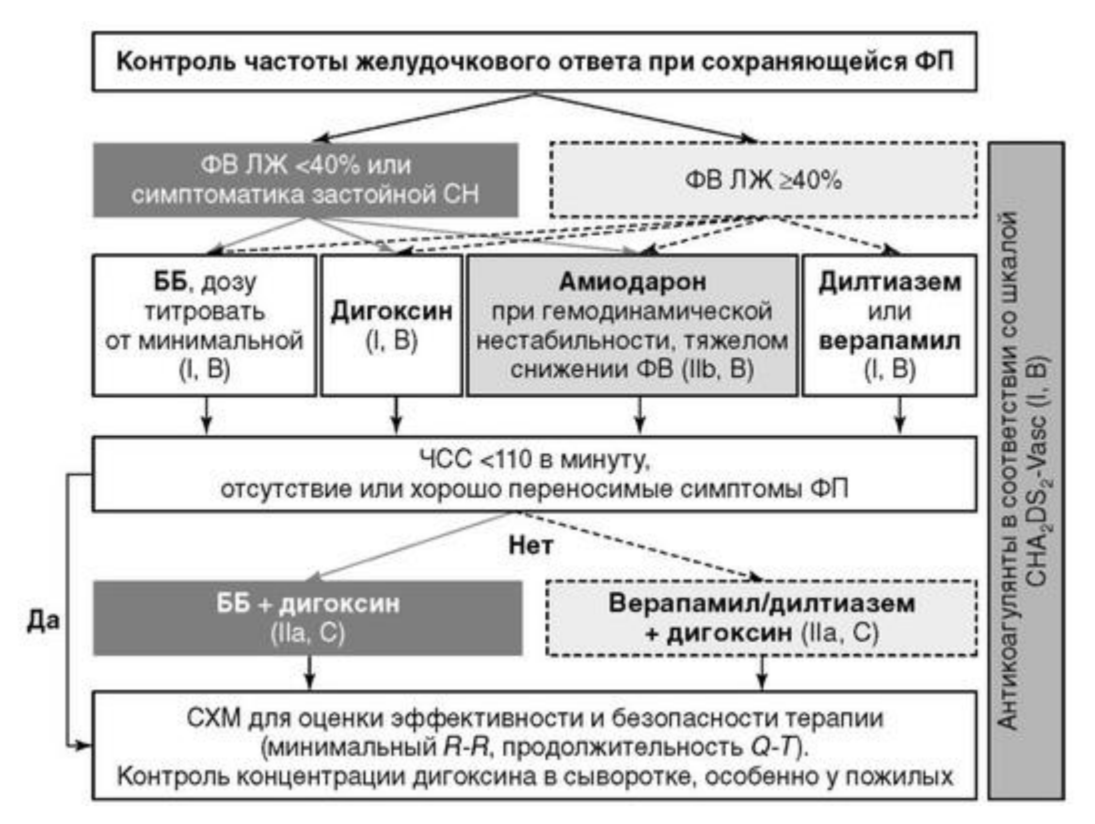


Рис. 2.22. Контроль частоты сокращения желудочков при сохраняющейся фибрилляции предсердий

ААП, несмотря на наличие отрицательного хронотропного действия, не должны использоваться для контроля частоты у больных с постоянной ФП (III, A). У гемодинамически нестабильных пациентов, а также при выраженном снижении ФВ ЛЖ для быстрого снижения ЧСС может применяться внутривенное введение амиодарона (IIb, B). В качестве средства для постоянного контроля ЧСС при ФП амиодарон из-за широкого спектра побочных эффектов применяется только как препарат резерва (у пациентов с выраженной тахисистолией на фоне комбинированной терапии). Дронедарон не должен применяться при персистирующем и хроническом течении ФП как средство длительного контроля частоты ритма желудочков.

В качестве длительной терапии первой линии наиболее часто используют хорошо переносимую монотерапию ББ (предпочтительно кардиоселективными, пролонгированного действия), несмотря на то, что у больных с ХСН и низкой ФВ ЛЖ при их применении улучшение прогноза отмечено лишь у пациентов с синусовым ритмом, а при ФП положительного влияния ББ на прогноз не наблюдается. Недигидропири-диновые БКК - верапамил или дилтиазем обеспечивают приемлемый контроль ЧСС у пациентов с ФП, они способны уменьшать выраженность симптомов ФП более выраженно, чем ББ. Их назначения следует избегать у пациентов со сниженной ФВ ЛЖ из-за их отрицательного инотропного действия.

Применение низких доз дигоксина (≤250 мкг однократно), соответствующих его уровню в сыворотке крови в 0,5- 0,9 нг/мл, может улучшить прогноз пациентов. В виде монотерапии (без ББ) дигоксин применяют только у пожилых пациентов с крайне низким уровнем двигательной активности.

Лечение должно начинаться с низких доз препаратов, титруемых для достижения улучшения симптомов. На практике достижение первоначальной цели (ЧСС в пределах 110 в минуту, IIa, B) зачастую требует комбинированной терапии сочетанием дигоксина с ББ или верапами-лом/дилтиаземом (IIa, C). Комбинация недигидропиридиновых антагонистов кальция и ББ крайне нежелательна, поскольку

может привести к опасному взаимному потенцированию их отрицательного хронотропного и инотропного эффектов.

Индивидуальный выбор и дозировки препаратов должны быть ориентированы на целевые значения ЧСС: при полном отсутствии симптомов - не выше 110 в минуту в состоянии покоя; при наличии симптомов - не выше 80 в минуту в состоянии покоя и не выше 110 в минуту при физической нагрузке. У многих пациентов с «адекватным контролем ЧСС» (60-100 в минуту в покое) наблюдаются выраженные клинические проявления, требующие дополнительной коррекции. Индивидуальный контроль эффективности и безопасности такого лечения (существует риск развития клинически значимой брадикардии, особенно в ночные часы) следует проводить с использованием СХМ. У больных с высоким уровнем двигательной активности (преимущественно молодые пациенты) эффективность назначенной терапии должна оцениваться с использованием проб с физической нагрузкой на велоэр-гометре или тредмиле.

При неэффективности использования ЛС, контролирующих частоту сердечного ритма (в том числе комбинаций нескольких препаратов), прибегают к РЧА АВ-узла с одномоментной имплантацией ЭКС (IIa, B). Данный вид вмешательства обеспечивает высокоэффективный контроль желудочкового ритма у больных с ФП. Однако, являясь паллиативным вмешательством, после которого пациент навсегда становится зависимым от ЭКС, аблация АВ-узла не должна рассматриваться в качестве равнозначной альтернативы медикаментозному контролю ритма.

Профилактика тромбоэмболических осложнений

ФП и ТП, независимо от формы (па-роксизмальная, персистирующая, постоянная), длительности, тяжести и других особенностей течения, резко увеличивают риск формирования внутриполост-ных тромбов (прежде всего, в ушке ЛП), что, в свою очередь, увеличивает риск системных тромбоэмболий. Наибольшего внимания заслуживает инсульт, развивающийся по кардиоэмболическому механизму, как более тяжело протекающий, чаще приводящий к смерти и инвалиди-зации, чаще рецидивирующий и, соответственно, приводящий к значительным затратам. Многочисленные исследования показали, что вероятность кардиоэмбо-лического инсульта при ФП может быть значительно снижена за счет применения антитромботических препаратов. При этом эффективность антиагрегантов (в том числе сочетания двух препаратов этого класса) в этом отношении оказалась существенно меньшей, чем антикоагулянтов, при сопоставимом риске геморрагических осложнений. Поэтому независимо от выбранной стратегии ведения больного с ФП - «контроля ритма» или «контроля частоты» - важнейшей целью лечения является предупреждение кардиоэмбо-лического инсульта с помощью антикоагулянтов, антиагреганты с этой целью не используют (III, B).

Достижение этой цели подразумевает стратификацию больных по риску инсульта для определения показаний к приему антикоагулянтов, выбор конкретного препарата из этой группы и его дозировки. Поскольку при наличии показаний антикоагулянты назначаются пожизненно, а любые антитромботические препараты неизбежно увеличивают риск геморрагических осложнений, его оценка и минимизация становятся еще одной важной практической задачей.

Как видно из рис. 2.23, выделяют «клапанную» и «неклапанную» ФП. Хотя подобная терминология подвергается справедливой критике, практическая цель такого подразделения весьма проста.

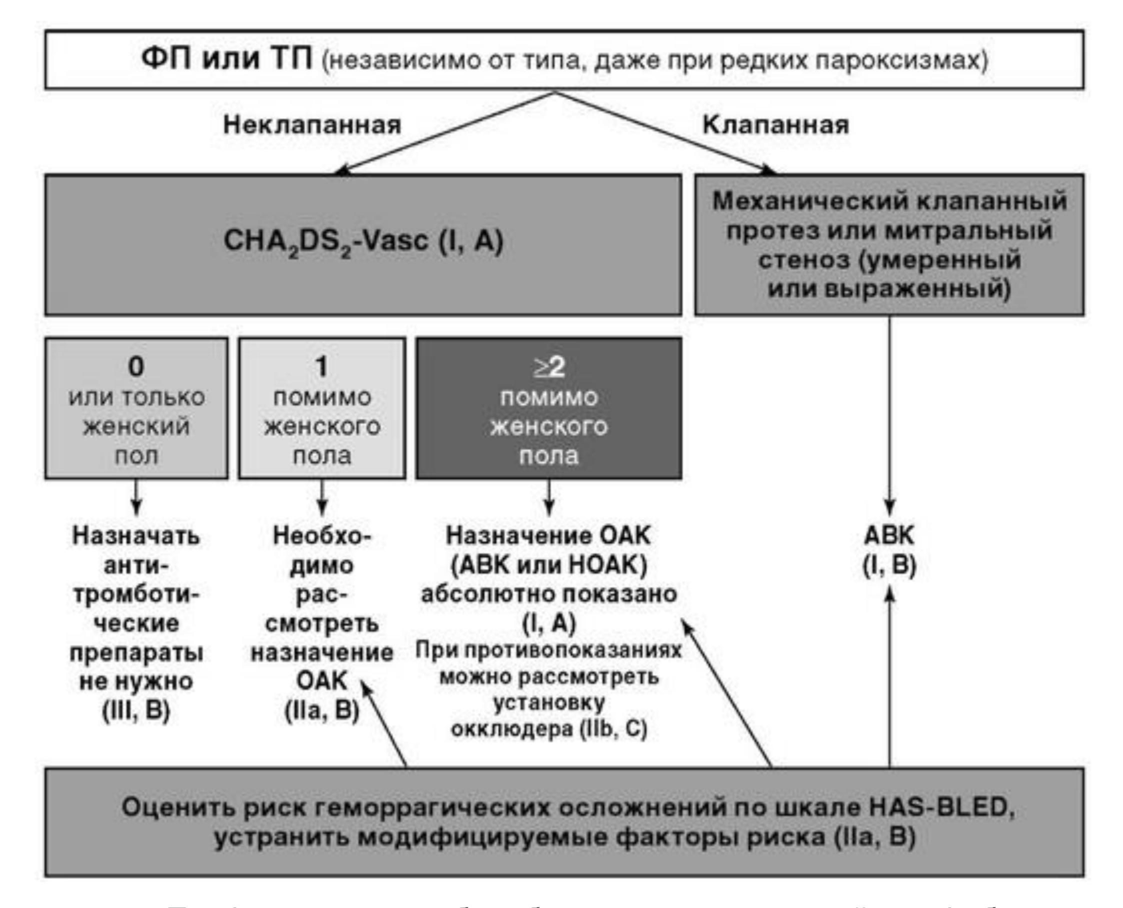


Рис. 2.23. Профилактика тромбоэмболических осложнений при фибрилляции предсердий

Контринтуитивно в первую группу относят не всех пациентов с любыми клапанными пороками, а только пациентов с МС от умеренного до выраженного и с механическими протезами клапанов сердца. У этих больных риск внутрисердечно-го тромбоза особенно велик, а его профилактика возможна только с помощью АВК. НОАК в такой ситуации не используют (III, В, С), показания к назначению АВК абсолютные (I, В). Целевые значения МНО после протезирования МК или АК и при наличии факторов риска тромбоза - 2,5-3,5; после имплантации механического протеза АК больному без факторов риска тромбоза целевое МНО составляет 2,0-3,0. Надо отметить, что американские эксперты рекомендуют таким пациентам добавление к АВК ацетилсалициловой кислоты 75 - 100 мг/сут на постоянной основе. Европейские эксперты рекомендуют такое сочетание только для больных с тромбоэмболиче-скими осложнениями, развившимися несмотря на адекватную антикоагуляцию с помощью АВК (IIa, С), или пациентам с сопутствующей ИБС (IIb, С). Пациентам, получающим такое сочетание, рекомендовано поддерживать МНО на нижней границе целевого диапазона, а время нахождения МНО на целевом уровне (TTR) - на 65-70% (IIa, В).

Подавляющее большинство пациентов с ФП в реальной клинической практике относятся к «неклапанной» (в том числе больные с МС легкой степени, пороками аортального или трехстворчатого клапана). Решение о необходимости назначения антикоагулянтов у них принимается на основе оценки риска инсульта. Основные факторы, увеличивающие его вероятность при ФП, хорошо изучены и включены в простую и валидизированную систему оценки - шкалу CHA_2DS_2-VASc (I, А, табл. 2.67).

Таблица 2.67. Шкала CHA_2DS_2-VASc

Фактор риска		Баллы
Congestive heart failure	Застойная сердечная недостаточность. Клиническая картина или бессимптомное снижение ФВ ЛЖ	1

Hypertension	Артериальная гипертензия. АД в покое > 140/90 мм рт.ст. по крайней мере при 2 повторных измерениях или прием антигипертензивных препаратов	1
Age	Возраст ≥75 лет	2
Diabetes	Сахарный диабет. Гликемия натощак >125 мг/дл (7 ммоль/л) или лечение пероральными сахароснижающими препаратами и/или инсулином	1
Stroke	Инсульт/ТИА/другие тромбоэмболии	2
Vascular disease	Сосудистые заболевания (перенесенный инфаркт миокарда, атеросклероз аорты, периферических артерий)	1
Age	Возраст 65-74 года	1
Sex	Женский пол	1
Максимальная сумма баллов		9

Редкие в реальной практике пациенты с ФП, не имеющие ни одного из перечисленных в шкале факторов риска (или имеющие только один фактор - женский пол), имеют крайне низкий, приближающийся к нулю, ежегодный риск кардиоэмболиче-ских осложнений, поэтому антикоагулянты им не назначают (III, B).

Следующая когорта - пациенты с одним баллом, помимо женского пола, с промежуточным риском кардиоэмболии (1,3% в год). Таким пациентам необходимо рассмотреть назначение антикоагулянтов (IIa, B), сопоставив умеренный риск инсульта с риском геморрагических осложнений при постоянном применении антикоагулянтов, например, с помощью шкалы HAS-BLED (I, A). Сумма баллов по шкале HAS-BLED ≥3 указывает на высокий риск кровотечений, но не означает, что нужно отказаться от назначения антикоагулянтов.

Пациенты с двумя баллами и более, помимо женского пола, обязательно должны получать антикоагулянты (I, A), поскольку риск инсульта у них (2% в год) превышает риск кровотечений. При наличии противопоказаний к антикоагулянтам можно рассмотреть установку окклюдера ушка ЛП, например, фильтра Watchman (IIb, C), механически препятствующего эмболии.

Нельзя рассматривать шкалы CHA_2DS_2-VASc и HAS-BLED как две чаши весов, а процесс определения показаний к постоянному приему антикоагулянтов при ФП нельзя сводить к сравнению баллов, набранных по этим шкалам. Показания к назначению антикоагулянтов определяются риском инсульта. Шкала HAS-BLED позволяет оценивать риск кровотечений, акцентируя внимание на модифицируемых факторах риска, которые необходимо устранить (IIa, B).

Противопоказаниями к применению антикоагулянтов являются:

■ активное клинически значимое кровотечение, геморрагический диатез, спонтанное или фармакологически индуцированное нарушение гемостаза;
■ существенный риск развития большого кровотечения из имеющегося или недавнего изъязвления ЖКТ, злокачественных новообразований, недавнее (за последние 6 мес) повреждение или операция на головном или спинном мозге, офтальмологическая операция, недавнее внутричерепное кровоизлияние, наличие или подозрение на варикозно расширенные вены пищевода, врожденные артериовенозные дефекты, сосудистые аневризмы или большие внутрипозво-ночные или внутримозговые сосудистые нарушения;

■ заболевания печени, протекающие с коагулопатией, которая обусловливает клинически значимый риск кровотечений;

■ одновременное назначение любых других антикоагулянтов, за исключением случаев перехода с одного вида антикоагулянтов на другой или в случае применения нефракционированного гепарина в дозах, необходимых для поддержания центрального венозного или артериального катетера.

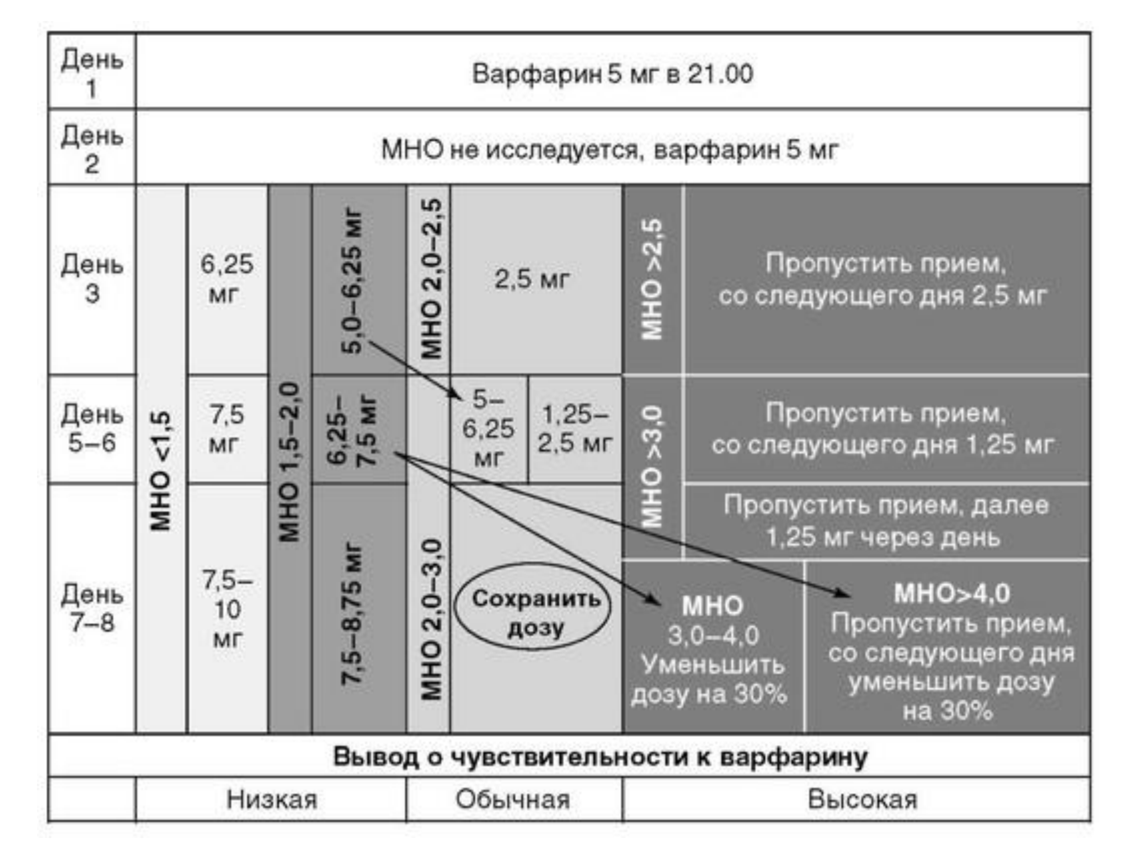


Рис. 2.24. Ориентировочная схема подбора дозы варфарина

В острых ситуациях профилактика тромбоэмболических осложнений в основном проводится с помощью инъекций не-фракционированного гепарина или НМГ. Для постоянного многолетнего применения инъекции неудобны, поэтому применяют два вида таблетированных антикоагулянтов - АВК (в РФ используется фактически только варфарин) и НОАК (дабигатрана этексилат, ривароксабан, апиксабан; эдоксабан[р] в РФ не зарегистрирован). Практические отличия между этими двумя группами следующие: доза существенно более дешевых АВК всегда подбирается индивидуально под контролем лабораторных показателей, характеризующих состояние гемостаза (МНО), а гораздо более дорогостоящие НОАК используются в фиксированных дозах и не требуют рутинного контроля гемостаза.

Поскольку степень гипокоагуляции, вызванной АВК, зависит от антропометрических и генетических характеристик пациента, потребленного им с пищей количества витамина К, состояния выделительной функции, возможного межлекарственного взаимодействия, ее приходится оценивать по специально разработанному параметру - МНО, на этапе подбора дозы чаще - раз в 1-3 дня, после выхода на стабильную дозу - не реже 1 раза в месяц. Целевыми значениями МНО при назначении АВК с целью профилактики тромбоэмболических осложнений ФП является 2,0-3,0 (I, А). На рис. 2.24 приведена ориентировочная схема подбора дозы вар-фарина в зависимости от динамики МНО. Надо понимать, что в реальной практике добиться целевых значений МНО за неделю удается крайне редко, кроме того, это не означает, что после первого успеха МНО будет стабильно оставаться в нужных пределах. Доза, на которой удалось достигнуть целевого МНО, косвенно свидетельствует об индивидуальной чувствительности пациента к варфарину; изучать генетические основы этих особенностей в ежедневной практике не рекомендуется.

С больными, получающими АВК, важно обсудить все аспекты такого лечения и контроля за ним: прием препарата за 12 ч до исследования МНО - обычно в 20.00-21.00; необходимость поддержания диеты с любым, но стабильным содержанием витамина К; необходимость обсуждения с врачом приема любых других

лекарственных препаратов и биологических добавок; возможность домашнего контроля МНО с помощью портативных коагу-лометров; необходимость отслеживания признаков геморрагических осложнений.

«Управляемый эксперимент» по подбору дозы АВК может затягиваться во времени, не всегда удается добиться стабильного уровня гипокоагуляции. Доступность исследования МНО и, что важнее, оперативного получения совета, основанного на результатах проведенного анализа, от врача, к сожалению, остается далекой от идеала даже в крупных городах. Эти неудобства объясняют рост востребованности НОАК, несмотря на их высокую цену.

В ходе крупных рандомизированных исследований была доказана сопоставимая эффективность и безопасность АВК и НОАК, однако данные метаанализов и наблюдательных исследований из реальной клинической практики свидетельствуют о ряде преимуществ НОАК перед варфарином, в связи с чем им рекомендуют отдавать предпочтение (I, A), особенно у пациентов, не достигающих должных значений TTR при лечении варфарином (IIb, A).

Режимы назначения НОАК приведены в табл. 2.68. НОАК не изучались (и не применяются) у больных с выраженным нарушением функции почек (СКФ менее 30 мл/мин) и у больных, получающих лечение программным гемодиализом; у беременных и кормящих женщин; у детей до 18 лет.

Таблица 2.68. Режим дозирования новых оральных антикоагулянтов

Название	Обычный режим дозирования	Особые условия	
Даби-гатрана этексилат - прямой ингибитор тромбина	150 мг 2 р/день	Возраст >80 лет: 110 мг 2 р/день	Сочетание с амиодароном, хини-дином[р] или верапамилом, тика-грелором и кларитромицином - с осторожностью, иногда доза может быть уменьшена до 150 мг 1 раз в день или 110 мг 2 р/день. Сочетание с кетоконазолом и дронедароном не рекомендуется
Риварок-сабан - прямой ингибитор Ха фактора	20 мг 1 р/день	СКФ 49-30 мл/мин: 15 мг 1 р/день	Нельзя сочетать с противогрибковыми препаратами азоловой группы (кроме флуконазола) или ингибиторами протеазы вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) (ритонавир)
Апикса-бан - прямой ингибитор Ха фактора	5 мг 2 р/день	Сочетание 2 или более характеристик: возраст >80 лет, масса тела <60 кг, концентрация креатинина в плазме крови ≥1,5 мг/дл (133 мкмоль/л): 2,5 мг 2 р/день	Сочетание с верапамилом, дил-тиаземом, амиодароном, хиниди-ном[р], напроксеном, кларитроми-цином - с осторожностью

Совместное применение антикоагулянтов с другими ЛС, влияющими на гемостаз или систему коагуляции, включая не-фракционированный гепарин, НМГ, ацетилсалициловую кислоту, НПВП, может существенно повысить риск развития кровотечений. Особую сложность представляет ведение пациентов, одновременно имеющих показания к приему и антикоагулянтов, и антиагрегантов, например, больных с ФП, перенесших ОКС и/или эндоваскулярную процедуру реваскуляризации. Детально оно рассматривается в профильных рекомендациях. Тактика перехода с одного вида антикоагулянтов на другой представлена в табл. 2.69.

Таблица 2.69. Режимы перехода с одного вида антикоагулянтов на другой

Переход с НОАК		Переход на НОАК	
на АВК	на гепарин	с АВК	с гепарина

Назначают АВК. НОАК отменяют после достижения МНО >2,0. На фоне приема НОАК МНО может быть ошибочно завышенным	Первая инъекция вместо очередной дозы НОАК	АВК отменяют, НОАК назначают после снижения МНО <3,0. На фоне приема НОАК МНО может быть ошибочно завышенным	Первая доза НОАК назначается за 0-2 ч перед очередной инъекцией гепарина или одновременно с прекращением его постоянной инфузии

Желудочковые нарушения ритма

Желудочковая экстрасистолия

ЖЭС может быть обнаружена при стандартной ЭКГ у 0,5-2% здоровых лиц молодого и среднего возраста, и еще чаще - при проведении амбулаторного СХМ. Количество регистрируемых ЖЭС увеличивается с возрастом. Более сложные формы ЖЭС (парная, политопная) также могут обнаруживаться у здоровых лиц, но их появление более вероятно обусловлено каким-либо заболеванием (ИБС, АГ, пороками сердца, воспалительными или инфильтративными заболеваниями миокарда, КМП). ЖЭС может быть следствием гликозидной интоксикации, применения ААП, прежде всего I класса, реже - III класса, нарушений электролитного баланса (гипокалиемии, гипомагниемии).

Клинические проявления и прогностическая значимость ЖЭС определяются не столько ее формой, сколько этиологией, особенностями вызвавшего их основного заболевания. Редкая одиночная ЖЭС у пациентов, не имеющих органической кардиальной патологии, может протекать бессимптомно или малосимптомно, проявляясь лишь периодически возникающим ощущением перебоев в работе сердца. Частая ЖЭС с периодами биге-минии, особенно у больных со сниженной сократительной функцией ЛЖ, помимо перебоев, может приводить к снижению АД, появлению чувства слабости, головокружения, одышки. Риск возникновения жизнеугрожающих желудочковых аритмий (ЖТ, трепетания желудочков и ФЖ), провоцируемых ЖЭС, определяется характером и тяжестью основной сердечной патологии.
Устранение ЖЭС или желудочковой парасистолии редко выступает в качестве самостоятельной клинической задачи. Она может возникать в случаях очень частой ЖЭС, устойчиво регистрирующейся на протяжении длительного времени (месяцы, годы). При ЖЭС нарушается последовательность электрического возбуждения желудочков, что влечет за собой механическую диссинхронию, которая может приводить к вторичной дилатации ЛЖ со снижением его насосной функции и развитием СН, в том числе у исходно бессимптомных пациентов. Вероятность этого довольно высока, если процент ЖЭС от общего количества сердечных сокращений, зарегистрированного за сутки с СХМ («бремя» ЖЭС), превышает 25%, особенно в тех случаях, когда продолжительность эктопических комплексов *QRS* превышает 150 мс.

Предупредить это явление возможно путем устранения ЖЭС с помощью РЧА или ААП I (при отсутствии противопоказаний, прежде всего IC) и III классов, за исключением дронедарона. В тех случаях, когда проявления желудочковой эктопической активности сопряжены с повышенным риском ВСС, ее профилактика становится гораздо более важной и сложной задачей, чем устранение самой

ЖЭС.

Желудочковые тахикардии

Лечение больных с ЖТ практически во всех случаях требует решения двух задач: купирования приступов и профилактики их рецидивов. Во всех случаях необходимо исключить влияние преходящих корригируемых факторов, предрасполагающих к ЖТ (прием сердечных гликозидов, ААП, гипокалиемия, гипомагниемия), выявить подлежащее кардиологическое заболевание и лечить его.

При ФЖ или ЖТ без пульса ключевым элементом реанимации является экстренная ЭИТ с применением энергии разряда 150-360 Дж. При неэффективности 2-3 разрядов перед нанесением следующих требуется внутривенное болюсное введение амиодарона в дозе 300 мг. Менее эффективно в этих случаях применение лидокаина (100-200 мг внутривенно). Введение препаратов производится на фоне непрерывного наружного массажа сердца. В случае восстановления синусового ритма при необходимости может быть начата постоянная внутривенная инфузия препаратов. *Пароксизмальная мономорфная («правильная» или «классическая») ЖТ* в подавляющем большинстве случаев осложняет течение тяжелых заболеваний сердца, таких как ИБС, особенно при наличии постинфарктных рубцов и хронической аневризмы ЛЖ, миокардиты, КМП, инфильтративные заболевания миокарда, поскольку при них формируются условия для возникновения феномена re-entry из-за электрической негомогенности миокарда. ЖТ может быть следствием гликозидной интоксикации, применения ААП (прежде всего I класса, реже - III класса), нарушений электролитного баланса (гипокалиемия, гипомагниемия). Существенно реже эта форма ЖТ может быть диагностирована и у лиц без органического поражения сердца.

Высокая частота ритма во время пароксизма, особенно на фоне тяжелого органического поражения мышцы сердца, нередко приводит к стремительному развитию острой ЛЖ-недостаточности, коллапсу, аритмическому шоку, обмороку, клинической картине остановки кровообращения, что иногда определяется термином «ЖТ без пульса». ЖТ характеризуется высоким риском трансформации в ФЖ, являющуюся непосредственным механизмом

ВСС.

Выделяют «устойчивые» (продолжительностью >30 с) и «неустойчивые» (<30 с) пароксизмы ЖТ. Пароксизмы неустойчивой ЖТ, сопровождающиеся тяжелыми гемодинамическими нарушениями, по своей тяжести и значению для прогноза жизни должны приравниваться к устойчивой ЖТ.

При пароксизмальной мономорфной ЖТ наиболее эффективными являются (при отсутствии противопоказаний) ААП I и III классов - и для купирования пароксизмов (внутривенно), и для предупреждения их повторного развития (внутрь регулярно длительно). Из препаратов IA класса парентерально используется только про-каинамид (внутривенно струйно 0,5-1,0 г, разведенные в 20 мл изотонического раствора натрия хлорида). Из-за риска развития гипотонии препарат вводится медленно (в течение 10-20 мин) под постоянным контролем уровня АД. Более эффективно и безопасно внутривенное струйное введение лидокаина в дозе 1-2 мг/кг в течение 3-5 мин с последующей, при необходимости, инфузией со скоростью 1-4 мг/мин.
Наиболее эффективно и предпочтительно внутривенное введение амиодарона в дозе 5 мг/кг в течение 15-20 мин. При необходимости продолжения введения препарата может быть начата постоянная инфузия в суточной дозе 1,2-1,8 г (максимальная суточная доза 2,2 г).

Внутривенное введение ААП проводится под постоянным контролем уровня АД и ЭКГ. Развитие АВ-блокады II-III степени, расширение синусовых комплексов *QRS* >160 мс и удлинение в них интервала *Q-T* >500 мс требует прерывания введения.

В целях профилактики рецидивов мо-номорфной ЖТ, трепетания желудочков (ТЖ) и ФЖ, в том числе после установки ИКД для снижения частоты его срабатываний, снижающих качество жизни, наиболее эффективно назначение на длительное постоянное время соталола, ами-одарона, а также комбинации амиодарона и ББ. У больных со сниженной ФВ ЛЖ, проявлениями ХСН, а также при наличии признаков

почечной недостаточности препаратом выбора является амиодарон, а соталол исключается.

Особой, редкой формой пароксизмаль-ной мономорфной ЖТ является *фасцикулярная левожелудочковая ЖТ,* выявляющаяся у молодых лиц без органического поражения миокарда, реже - у пожилых пациентов. Она отличается существенно меньшей, чем у других форм ЖТ, тяжестью клинических проявлений, отсутствием риска трансформации в ФЖ и менее неблагоприятна в прогностическом плане. В редких случаях, когда эта форма ЖТ развивается у пожилых пациентов с кардиальной патологией, ее клинические проявления и значимость для прогноза становятся сопоставимы с классической мономорфной ЖТ. Для купирования пароксизмов высокоэффективен верапамил (поэтому ее иногда называют «верапамил-чувствительной ЖТ») или аденозин, что является дифференциально-диагностическим признаком; при ней высокоэффективна РЧА.
Непароксизмальная непрерывно рецидивирующая ЖТ (ЖТ из выносящего тракта ПЖ) из-за отсутствия или слабой выраженности симптомов выявляется случайно при аускультации сердца или при записи ЭКГ у детей, лиц молодого возраста без органического поражения сердца.

Повышение частоты синусового ритма в ответ на физическую нагрузку (или электростимуляция с частотой, превышающей ритм ЖТ) приводит к временному постепенному уменьшению продолжительности «залпов» тахикардии и удлинению эпизодов синусового ритма между ними, вплоть до полного исчезновения ЖТ.

Непрерывное бесили малосимптомное рецидивирование этой формы ЖТ может прослеживаться на протяжении месяцев и лет, оно не увеличивает риск ФЖ. Однако длительная диссинхрония может приводить к развитию вторичной дилатации полостей сердца и появлению симптомов

ХСН.

Известен и другой вариант клинического течения тахикардии из выносящего тракта ПЖ, проявляющийся устойчивыми пароксизмами, напротив, провоцируемыми физической нагрузкой.

Тахикардии из выносящего тракта ПЖ, так же как фасцикулярная левожелудоч-ковая ЖТ, могут быть купированы АТФ и верапамилом. Для предупреждения рецидивов эффективен регулярный длительный прием внутрь верапамила, а также ААП IC класса. Поскольку эти формы НР возникают, как правило, у лиц, не имеющих признаков органического заболевания сердца, назначение им препаратов IC класса безопасно. Высока эффективность РЧА, после успешного выполнения которой необходимость в фармакотерапии исчезает.

Полиморфная ЖТ типа torsade de pointes (tdp, «пируэт», «двунаправленная-веретенообразная», «сердечный балет», «преходящая ФЖ») является главным, специфичным и очень опасным клиническим проявлением синдромов удлиненного интервала *Q-T.*
Известны врожденные, генетически обусловленные варианты удлинения интервала *Q-T.* Приобретенные его формы могут быть обусловлены тяжелой брадикардией, связанной с дисфункцией синусового узла либо с АВ-блокадой, нарушениями электролитного обмена (гипокалиемией, гипомагниемией) вследствие применения диуретиков или патологии надпочечников (синдром Конна), гипопротеинемией, интоксикацией фосфорорга-ническими соединениями, гипотиреозом, побочными эффектами ААП IA и III классов, психотропных средств фенотиазино-вого ряда, трициклических антидепрессантов, эритромицина и многих других ЛС (https://crediblemeds.org/pdftemp/pdf/ CombinedList.pdf).

Пароксизмы tdp, как правило, протекают с резким снижением АД, коллапсами, обмороками, остановкой кровообращения из-за высокой частоты желудочкового ритма (200-250 в минуту). Большинство эпизодов спонтанно купируются через 6-100 комплексов, но всегда существует риск трансформации в ФЖ, что относит эту форму тахикардии к прогностически крайне неблагоприятным.

Лечение больных с ЖТ типа tdp должно начинаться с выявления и устранения причин удлинения интервала *Q-T,* прежде всего с отмены любых ЛС, способных его удлинять. Хотя это удается в подавляющем большинстве случаев, быстрого результата это почти никогда не дает. Внутривенное введение магния сульфата бывает эффективным и нередко достаточным, в том числе и у пациентов с исходно нормальным уровнем магния в крови. При отсутствии эффекта следующим этапом является временная ЭКС с частотой 100 и больше в минуту. Навязывание высокой частоты сокращений приводит к укорочению интервала *Q-T* и способствует предотвращению рецидивов tdp. Продолжительность ЭКС определяется временем, необходимым для устранения причины удлинения интервала *Q-T,* например, скоростью экскреции препарата. Если причиной удлинения интервала *Q-T* с развитием tdp является брадикар-дия, например, полная АВ-блокада, ЭКС должна быть первым и основным этапом лечения, а при наличии соответствующих возможностей ЭКС может быть проведена сразу же.
Трепетание желудочков и ФЖ сопровождаются клинической картиной остановки кровообращения, требующей про-

ведения экстренных реанимационных мероприятий с применением ЭИТ. Больные, пережившие ТЖ и/или ФЖ, должны быть обследованы так же, как пациенты с классической мономорфной ЖТ.

Стратификация риска внезапной сердечной смерти

Остановка сердца как механизм ВСС в абсолютном большинстве случаев (более 80%) возникает в результате ФЖ, существенно реже (менее 20%) - в результате асистолии.

Тесная связь ВСС с некоторыми формами желудочковых НР сердца делает необходимым проведение их риск-стратификации, т.е. ранжирования по степени риска развития ФЖ (градационная классификация желудочковых аритмий, Lown В., Wolf М., 1971 г.).

Важное значение для клинической практики имеет классификация, учитывающая не только характер желудочковой эктопической активности, но и ее клинические проявления и наличие органического поражения сердца как причины ее возникновения (риск-стратификация желудочковых аритмий, Bigger, 1984 г.).

Стратификация риска ВСС и современные принципы ее профилактики с использованием средств противоаритмического лечения (лекарственного и немедикаментозного) в наибольшей степени разработаны для пациентов, переживших ИМ. Однако в своей основе они справедливы и для больных с другими формами сердечной патологии, приводящей к повреждению миокарда, снижению показателей его сократимости, развитию клинических проявлений ХСН.

ББ входят в стандарты лечения больных, переживших ИМ, и больных ХСН как препараты, увеличивающие продолжительность их жизни за счет снижения риска ВСС. По этой причине ББ должны применяться в лечении всех категорий больных, имеющих повышенный риск ВСС и нуждающихся в ее первичной или вторичной профилактике.
На сегодняшний день отсутствуют данные о том, что подавление эпизодов неустойчивой ЖТ, так же как и ЖЭС, с помощью ААП способствует увеличению

продолжительности жизни. Использование же в этих целях ААП I класса (особенно IC) противопоказано.

Больные, пережившие успешную реанимацию по поводу ФЖ, а также пациенты с устойчивыми пароксизмами ЖТ, протекающими с нарушениями гемодинамики (при условии, что эти НР сердца проявились вне острой фазы ИМ или возникли на фоне другой тяжелой хронической патологии сердца) нуждаются в применении автоматических ИКД как средств вторичной профилактики ВСС, обеспечивающих у этих категорий больных достоверное снижение летальности.

Назначение этим больным амиодарона в комбинации с ББ или соталола жизненно необходимо, когда изолированное применение ББ не урежает пароксизмы ЖТ или ФЖ после выполненной имплантации ИКД. Применение соталола в этих целях менее эффективно, чем амиодарона. Назначение амиодарона также показано при наличии пароксизмов ЖТ у больных с признаками дисфункции ЛЖ, если они отказываются от имплантации ИКД или эта операция не может быть выполнена по каким-либо другим причинам. В решении вопросов вторичной профилактики ВСС у больных со злокачественными желудочковыми аритмиями амиодарон и его комбинированное применение с ББ являются единственной лекарственной альтернативой ИКД, способной не только предупреждать рецидивы ЖТ, но и увеличивать продолжительность жизни этих пациентов.

Применение ИКД в целях первичной профилактики ВСС в ряде случаев показано и пациентам без спонтанных пароксизмов ЖТ или ФЖ: больные после ИМ (не менее чем через 40 дней) с ФВ ЛЖ <35% и ХСН II-III ФК или с ФВ ЛЖ <30% и ХСН I ФК; больные с ДКМП, ФВ ЛЖ <35% и ХСН II-III ФК; больные после ИМ с ФВ ЛЖ <40%, с эпизодами неустойчивой ЖТ, если при проведении электрофизиологического иссследования (ЭФИ) достигается индукция ФЖ или устойчивой ЖТ.

У больных, нуждающихся в первичной профилактике ВСС, ее риск, как и при вторичной профилактике, может быть существенно снижен назначением ББ, а также амиодарона. Их сочетание обладает большей эффективностью.

Обязательным условием применения ИКД с целью как первичной, так и вторичной профилактики ВСС является оптимальная медикаментозная терапия, способная обеспечить устойчивое клиническое состояние больных. Эта терапия должна проводиться в соответствии с требованиями по лечению ССЗ, представленными в соответствующих рекомендациях.

Врожденные желудочковые нарушения ритма

Выделяют две основные причины врожденных желудочковых НР сердца - так называемую «первичную электрическую болезнь сердца» у лиц без признаков органической патологии сердечно-сосудистой системы («primary electric heart disease», «каналопатии» - синдром удлиненного интервала *Q-T,* синдром Бругада, синдром укороченного интервала *Q-T* и ка-техоламинзависимую полиморфную ЖТ) и врожденные структурные заболевания сердца, проявляющиеся тяжелыми ЖТ и случаями ВСС, наличие которых может быть ведущим клиническим симптомом заболевания, определяющим прогноз жизни пациента (гипертрофическая и дилатационная КМП, а также аритмо-генная дисплазия-кардиомиопатия ПЖ, АДПЖ).

Наследственный синдром удлиненного интервала Q-T (СУИQ-T) - наиболее частая и изученная причина удлинения *Q-T,* проявляющаяся рецидивирующими синкопальными и пресинкопальными состояниями вследствие пароксизмов tdp, а также случаями ВСС.

Таким пациентам необходимо исключить прием препаратов, вызывающих удлинение интервала *Q-T* (https://crediblemeds. org/pdftemp/pdf/CombinedList.pdf),

избегать ситуаций, способных вызывать электролитные нарушения (неконтролируемый прием мочегонных и гормональных препаратов, голодание, обезвоживание, пищевые отравления, сопровождающиеся профузной рвотой или диареей и др.).
Медикаментозная терапия является основой лечения наследственного СУИ*Q-T*. Постоянный прием ББ показан всем больным, включая подтвержденных бессимптомных носителей мутации, даже при отсутствии у них на ЭКГ удлинения интервалов *Q-T/Q-Tc* при отсутствии абсолютных противопоказаний. В настоящее время отсутствуют данные, указывающие на более высокую эффективность какого-либо из ББ в профилактике рецидивов tdp у больных наследственным СУИ*Q-T*. Предпочтение отдают кардиосе-лективным ББ с большой длительностью действия. Пациентов следует обязательно информировать о том, что длительное отсутствие рецидивов tdp на фоне лечения ни в коем случае не должно быть расценено в качестве повода прекратить прием препарата. В случае необходимости прекращение приема ББ должно быть осуществлено постепенно, предпочтительно под контролем врача над развитием синдрома отмены, на фоне которого риск индукции tdp особенно высок.

ААП I класса [блокаторы натриевых каналов, предпочтительно IB класса: мексилетин[р] (в РФ не зарегистрирован), фенитоин] могут быть использованы в качестве средства второй линии при частых рецидивах tdp у больных с врожденным СУИ*Q-T* с ИКД, при недостаточной эффективности ББ или невозможности их приема в связи с абсолютными противопоказаниями или тяжелыми побочными эффектами лечения. В настоящее время опыт эффективного применения этих препаратов ограничен лишь больными СУИ*Q-T*.

В качестве критерия, указывающего на потенциальную эффективность планируемого долгосрочного лечения, предложено уменьшение длительности интервала *Q-Tc* на 40 мс и более после перорального приема ААП I класса.

Установка ИКД показана больным СУИ*Q-T*, пережившим остановку сердца, а также пациентам, у которых приступы tdp продолжают рецидивировать, несмотря на систематический прием ББ. ИКД не избавляет больного с наследственным СУИ*Q-T* от необходимого приема ББ и ни в коем случае не рассматривается в качестве альтернативы медикаментозной терапии. Установка ИКД для профилактики ВСС без предшествующей оценки эффективности лечения ББ не показана больным СУИ*Q-T* за исключением пациентов высокого риска. При невозможности назначения ББ или их недостаточной эффективности, а также при наличии абсолютных/относительных противопоказаний или отказе пациента от ИКД может быть использована процедура левосторонней шейной симпатической денервации.
Синдром Бругада (признаки блокады правой ножки пучка Гиса с элевацией точки *J* и сегмента *ST* в правых прекор-диальных отведениях) клинически проявляется рецидивирующими синкопальны-ми состояниями, а также случаями ВСС, которая наступает чаще у лиц мужского пола в возрасте 30-40 лет, причиной чего становится ЖТ (преимущественно полиморфная, крайне редко - мономорфная), характеризующаяся высоким риском трансформации в ФЖ.

Пациентам следует избегать приема потенциально аритмогенных лекарственных препаратов (http://brugadadrugs.org). В частности, противопоказаны аймалин[р], флекаинид[р], прокаинамид, пропафенон, лаппаконитина гидробромид, диэтилами-нопропионилэтоксикарбониламинофено-тиазин; желательно избегать применения амиодарона, дизопирамида[р], лидокаина, пропранолола, верапамила.

Единственным методом, позволяющим уменьшить риск ВСС больных с синдромом Бругада, переживших ВСС или имеющих документированные устойчивые пароксизмы

ЖТ или эпизоды ФЖ, а также в случае клинических проявлений, наиболее вероятно обусловленных возникновением опасных для жизни НР, является имплантация ИКД.

Потенциально могут быть эффективны лекарственные препараты, подавляющие калиевый ток Ito или активирующие токи INa и ICa. Систематический прием хинидина[p] (не зарегистрирован в РФ) рекомендован пациентам с ИКД при частых рецидивах желудочковых НР, целесообразно его использование и для подавления над-желудочковых аритмий. Хинидин[p] должен назначаться в тех случаях, когда имеются противопоказания к установке ИКД или больные категорически отказываются от имплантации этого устройства.

Описано эффективное применения изо-протеренола[p] (не зарегистрирован в РФ) для купирования непрерывно рецидивирующих желудочковых НР, приводящих к частому срабатыванию ИКД («электрическому шторму») у больных с синдромом Бругада.

Катехоламинзависимая полиморфная ЖТ - наследственное заболевание, проявляющееся пароксизмами полиморфной или двунаправленной ЖТ, возникающими на фоне физической нагрузки или эмоционального стресса, нередко протекающими с потерей сознания.

Основой лечения является постоянный прием ББ без внутренней симпатомиметической активности, обычно требуются большие дозы. Для оценки эффективности лечения целесообразны повторные пробы с физической нагрузкой. Больные должны быть информированы об опасности резкого прекращения лечения ББ в связи с высоким риском возникновения опасных для жизни аритмий на фоне синдрома отмены.

Имеются ограниченные данные об эффективности верапамила и флекаинида[p] (в РФ не зарегистрирован) в профилактике рецидивов этой формы ЖТ. В случае недостаточной эффективности ББ верапамил и флекаинид[p] могут с большой осторожностью быть использованы совместно с ББ.

Установка ИКД показана больным, у которых пароксизмы ЖТ продолжают рецидивировать на фоне лечения ББ, а также больным катехоламинзависимой ЖТ, пережившим ВСС. В случае если больной пережил остановку сердца до назначения ему ББ, учитывая злокачественное течение заболевания, рекомендованы установка ИКД и назначение медикаментозного лечения.

Синдром укороченного интервала *Q-T* является редким заболеванием, клиническими проявлениями которого являются синкопальные состояния, обусловленные пароксизмами ЖТ, увеличивающими риск ВСС в любом возрасте. Также заболевание может проявляться пароксизмами ФП.

В целях профилактики ВСС всем больным, пережившим остановку сердца, а также пациентам с документированными пароксизмами ЖТ рекомендована установка ИКД.

В случае частых рецидивов ЖТ и ФЖ у больных с ИКД возможно использование препаратов, удлиняющих интервал *Q-T* - хинидина[p] и соталола.
У больных *АДПЖ* единственным эффективным методом профилактики ВСС является ИКД. Процедура показана больным с документированными пароксизмами ЖТ или пережившим ВСС.

АДПЖ - структурное заболевание сердца, поэтому назначение ААП, особенно I класса, может существенно увеличивать риск ВСС. Всем больным рекомендованы ББ. Амиодарон и соталол используют при частых рецидивах ЖТ у больных с ИКД. Выбор ААП должен осуществляться индивидуально, с учетом отрицательного инотропного эффекта соталола и большой вероятности развития несердечных

побочных эффектов при длительном лечении амиодароном (особенно у молодых больных).

Литература

1. Cardiac Arrhythmia Suppression Trial (CAST) Investigators. Preliminary report: effect of encainide and flecainide on mortality in a randomized trial of arrhythmia suppression after myocardial infarction // N Engl J Med. 1989 Aug 10. Vol. 321, N 6. P. 406-12.

2. Chakko S., Myerburg R.J. Аритмии и нарушение проводимости. Клиническая кардиология. Пер. с англ. 2-е изда-

ние, переработанное. М.; СПб.: Бином - Невский диалект. 2002. С. 39-87. 3. Клинические рекомендации по диагностике и лечению нарушений ритма сердца и проводимости. Голицын С.П., Кропачева Е.С., Майков Е.Б., Миронов Н.Ю., Панченко Е.П., Соколов С.Ф., Шлевков Н.Б. Часть I // Кардиологический вестник. 2014. Т. 9, № 2. С. 3-44. Часть II. 2014. Т. 9, № 3. С. 3-52.

4. Клинические рекомендации по диагностике и лечению нарушений ритма сердца и проводимости. Общество специалистов по неотложной кардиологии, 2013. Часть 1. Неотложная кардиология. 2015. № 2. С. 41-61. Часть 2. 2015. № 3, С. 46-63. Часть 3. 2015. № 4. С. 34-64. Часть 4. 2016. № 1. С. 24-65.

5. Наджелудочковые нарушения ритма сердца у взрослых. Клинические рекомендации МЗ РФ, Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмо-логии и электростимуляции, Общества специалистов по неотложной кардиологии, 2016. http://cr.rosminzdrav.ru/#!/ recomend/242
6. Желудочковые аритмии у взрослых. Клинические рекомендации МЗ РФ, Общества специалистов по неотложной кардиологии, 2016. http://cr. rosminzdrav.ru/#!/recomend/244

7. Рекомендации ESC по лечению пациентов с фибрилляцией предсердий, разработанные совместно с EACTS (2016) // Российский кардиологический журнал. 2017. Т. 7, № 147. С. 7-86.

8. Диагностика и лечение фибрилляции предсердий / Сулимов В.А., Голицын С.П., Панченко Е.П., Попов С.В., Ревишвили А.Ш., Шубик Ю.В., Яве-лов И.С., Благова О.В., Галявич А.С., Гиля-ров М.Ю., Дощицын В.Л., Дупляков Д.В., Зенин С.А., Канорский С.Г., Карпов Ю.А., Кропачева Е.С., Мазур Н.А., Матюшин Г.В., Медведев М.М., Михайлов С.П. и др. Рекомендации Российского кардиологического общества, ВНОА и АССХ. М, 2012. Выпуск 2.

9. Фибрилляция и трепетание предсердий у взрослых. Клинические рекомендации МЗ РФ, Всероссийского научного общества специалистов по клинической электрофизиологии, аритмологии и электростимуляции, Общества специалистов по неотложной кардиологии, 2016. http://cr.rosminzdrav.ru/#!/re-comend/888

10. Кушаковский М.С. Аритмии сердца. СПб.: Фолиант, 2004. 670 с. Kushakovky M.S. Cardiac arrhythmias. St. Petersburg: Foliant, 2004. 670 p.

11. Миронов Н.Ю., Голицын С.П. Антиаритмические препараты. В книге: Справочник по медикаментозному лечению сердечно-сосудистых заболеваний / Под редакцией Е.И. Чазова. М., 2015. С. 187-207.

Дислипидемия (дислипопротеинемия)

Дислипидемия (дислипопротеинемия) - любые изменения липидного состава плазмы крови. Наиболее частым и клинически значимым видом дислипидемии является *гиперлипопротеинемия,* представляющая собой повышение уровня липопротеинов в плазме крови выше оптимального значения. Выделяют также виды гиперлипопротеинемии, при которых повышаются отдельные фракции липидов. К ним относятся гиперхо-лестеринемия - повышение ХС, гипертриглицериде-мия - ТГ и т.п.

Эпидемиология

Распространенность гиперлипопротеинемий во всем мире велика. Более половины населения земного шара имеют повышенный уровень липидов. По данным масштабного исследования ЭССЕ-РФ, проводимого в 11 регионах РФ в 2012-2013 гг., повышенный уровень ХС имеют 57,6% лиц в возрасте от 25 до 64 лет. По данным ВОЗ, в разных странах этот показатель колеблется от 55 до 70%. Гиперлипопротеинемии являются одним из наиболее важных факторов риска развития ССЗ. В международном исследовании INTERHEART, в котором анализировались данные 26 000 пациентов из 52 стран мира, было показано, что дислипи-демии стоят на 1-м месте среди всех факторов риска развития ССЗ.

Этиология и патогенез

Липопротеины представляют собой макромолеку-лярный комплекс, состоящий из липидсодержащего ядра и наружного слоя белков - апопротеинов. Белковая оболочка осуществляет транспортную функцию, так как липиды представляют собой гидрофобную субстанцию и самостоятельно не могут переноситься кровью.

Выделяют четыре класса липопротеинов, различающихся по размеру, плотности, количеству ХС и ТГ и составу апопротеинов:

■ хиломикроны;

■ липопротеины очень низкой плотности (ЛПОНП);

■ ЛПНП;

■ ЛПВП.

Кроме основных классов, выделяют еще липопроте-ины промежуточной плотности. Эти частицы обладают очень коротким временем жизни в крови и поэтому не имеют существенного значения, но могут накапливаться при определенных редких типах нарушения липидного обмена.

Наиболее атерогенным классом являются ЛПНП, поэтому именно их концентрация рассматривается как наибольший фактор риска развития ССЗ. ЛПВП - антиатерогенный класс липопротеинов, осуществляющих удаление избытка ХС из стенок артерий и тканей.

Общий холестерин сыворотки (ОХС) представляет собой сумму трех холестеринсодержащих фракций: ХС ЛПОНП + ХС ЛПНП + ХС ЛПВП.
В основе развития гиперлипопротеине-мии, как правило, лежит сочетание двух факторов - генетических нарушений и условий внешней среды. Наиболее частым этиопатогенетическим вариантом данной патологии является полигенная гиперхолестеринемия. Важную роль играют изменения в генах, контролирующих метаболизм ХС и жирных кислот. При этом типе нарушений в основном повышается уровень ЛПНП. Связано это как с их избыточным образованием, так и замедленным разрушением. В основе патогенеза липидных нарушений лежат несколько факторов - снижение уровня липопротеинлипазы, недостаточность ЛПНП-рецепторов,

нарушение синтеза и структуры аполипопротеи-нов. Помимо генетических нарушений, большое значение имеют и внешние факторы. К ним относятся употребление большого количества жирных кислот и ХС, а также низкая физическая активность.

Классификация

В зависимости от соотношения разных классов липопротеинов выделяют 5 типов гиперхолестеринемии, представленных в табл. 2.70.

В МКБ-10 дислипидемии имеют код Е78.

Е78 Нарушения обмена липопротеидов и другие липидемии.

Е78.0 Чистая гиперхолестеринемия.

Е78.1 Чистая гипертриглицеридемия.

Е78.2 Смешанная гиперлипидемия.

Е78.3 Гиперхиломикронемия.

Е78.4 Другие гиперлипидемии.

Е78.5 Гиперлипидемия неуточненная.

Е78.6 Недостаточность липопротеидов.

Е78.8 Другие нарушения обмена липо-протеидов.

Е78.9 Нарушения обмена липопротеидов неуточненные.

Таблица 2.70. Типы гиперлипидемий по Фредриксону

Тип гиперлипо-протеинемии	Синонимы	Выявляемое нарушение
I	Первичная гиперлипопротеинемия. Наследственная гиперхиломикронемия	Повышенные хиломикроны
IIa	Полигенная гиперхолестеринемия. Наследственная гиперхолестеринемия	Повышенные ЛПНП
IIb	Комбинированная гиперлипидемия	Повышенные ЛПНП, ЛПОНП и ТГ
III	Наследственная дисбеталипопротеи-немия	Повышенные липопротеины промежуточной плотности
IV	Эндогенная гиперлипидемия	Повышенные ЛПОНП
V	Наследственная гипертриглицери-демия	Повышенные ЛПОНП и хиломикроны

Клиническая картина

Гиперлипидемия не имеет непосредственных субъективных проявлений. У части пациентов, преимущественно при наследственных формах гиперли-пидемии, наблюдается отложение ХС в виде сухожильных ксантом и ксантелазм на веках. Главное клиническое значение гиперлипопротеинемии заключается в развитии распространенного атеросклероза. Образование атеросклеротических бляшек является основной причиной ИБС, цереброваскулярной болезни, гипертонической болезни. При V типе гиперли-пидемии высока вероятность развития панкреатита.

Диагностика

Для определения уровня липидного спектра проводят биохимический анализ крови. В обычную липидную панель включают ОХС, ЛПНП, ЛПВП, ЛПОНП и ТГ. При необходимости более развернутого определения нарушений липидного обмена возможно также оценить уровень апопротеинов. Кроме этого, в центрах здоровья,

доврачебных кабинетах, при диспансеризации возможно скрининговое определение уровня ОХС из капиллярной крови экспресс-методом.

Верхняя граница показателей липид-ного обмена (то есть целевой уровень) зависит от риска развития ССЗ. Чем выше риск - тем ниже должны быть показатели ОХС и ЛПНП.

Целевые уровни данных показателей в зависимости от степени риска развития ССЗ представлены в табл. 2.71.

Таблица 2.71. Целевые уровни показателей липидного обмена

Степень сердечно-сосудистого риска	Целевой уровень ОХС и ЛПНП, ммоль/л
Низкий и умеренный риск	ОХС <5, ЛПНП <3
Высокий риск	ОХС <4,5, ЛПНП <2,5
Очень высокий риск	ОХС <4,5, ЛПНП <1,8

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику необходимо проводить с вторичными гипер-липидемиями, то есть с повышением ХС в результате имеющихся заболеваний или лекарственной терапии. Уровень ли-пидов может повышаться при гипотиреозе, нефротическом синдроме (НС), хо-лестазе, применении оральных контрацептивов.

Лечение

Немедикаментозная терапия

Для профилактики развития и про-грессирования атеросклероза важна правильно подобранная диета. Основными продуктами питания должны стать овощи и фрукты, грубые зерновые продукты (хлеб с отрубями и цельными злаками, гречневая и овсяная каши), мясные и молочные продукты пониженной жирности. Обязательно включать в свой рацион морскую рыбу и растительные масла.

Также необходимым компонентом профилактики развития ССЗ являются регулярные физические нагрузки. Они необходимы всем без исключения пациентам, как с имеющимися заболеваниями сердца и сосудов, так и при риске их возникновения. Интенсивность и длительность нагрузок зависят от функционального состояния сердечно-сосудистой системы.

Медикаментозная терапия

Лекарственные препараты, уменьшающие гиперлипопротеинемию, должны быть назначены всем пациентам с высоким и очень высоким риском ССЗ, если показатели липидного обмена превышают целевой уровень. Пациентам, перенесшим ИМ, липидснижающая терапия должна быть назначена всегда, даже если (в редких случаях) уровень ОХС и ЛПНП ниже целевых значений. При низком и умеренном риске терапию нужно начинать с немедикаментозных мероприятий, и только при их неэффективности назначить лекарственные препараты.

В настоящее время для нормализации липидного обмена применяются препараты 5 фармакологических классов, представленные на рис. 2.25.

Рис. 2.25. Классификация липидснижающих препаратов.

PCSK9 - пропротеинконвертаза субтилизин/кексин типа 9; ω-3 ПНЖК - ω-3-полиненасыщенные жирные кислоты

Препаратами выбора для нормализации показателей липидного обмена являются статины.

Препараты других классов холесте-ринснижающих средств назначаются при противопоказаниях к назначению стати-нов, их индивидуальной непереносимости или неэффективности.

Статины

Механизмом действия статинов является ингибирование активности фермента 3-гидрокси-3-метилглютарил-кофермент А редуктазы (ГМГ-КоА-редуктаза). ГМГ-КоА-редуктаза представляет собой гли-копротеин, который обнаруживается в эндоплазматическом ретикулуме всех клеток, обладающих способностью синтезировать ХС, прежде всего клеток печени. Ингибирование активности данного фермента приводит к снижению синтеза ХС в печени.

Помимо непосредственного снижения уровня липидов, статины обладают еще и плейотропными (множественными) свойствами, также играющими благоприятную роль в прогнозе пациента с ССЗ. Патогенез развития атеросклероза складывается из нескольких механизмов. Помимо повышенного уровня липидов, это дисфункция эндотелия, наличие воспалительной реакции, гиперкоагуляция. К плейотропным свойствам статинов относятся: подавление агрегации тромбоцитов и активация фибринолиза, улучшение функции эндотелия, противовоспалительный и антиоксидантный эффекты. Поэтому статины благоприятно воздействуют на все звенья развития и прогрессирования атеросклероза, что повышает их прогностическую значимость.
В табл. 2.72 представлены препараты из класса статинов, применяемые в настоящее время, и их дозы.

Таблица 2.72. Статины

Препарат	Доза, мг
Симвастатин	10-40
Флувастатин	40-80
Аторвастатин	10-80
Розувастатин	5-40

Питавастатин	1-4

В терапии гиперлипидемии возможно применять любой препарат из класса статинов, однако наиболее доказанный клинический эффект и безопасность отмечены у аторвастатина и розувастатина. Именно эти препараты на данный момент являются средствами выбора начала хо-лестеринснижающей терапии.

Выбор дозы статина зависит от риска прогрессирования ИБС, возраста и сопутствующих заболеваний.

У пациентов среднего возраста, с высоким или очень высоким риском развития ССЗ, отсутствием сопутствующих заболеваний назначаются максимальные дозы статинов. Именно в максимальных дозах статины оказывают наибольший прогностический эффект за счет реализации всех механизмов действия.

У пациентов пожилого возраста, а также при имеющихся нарушениях функции печени показана титрация дозы препарата, начиная с минимальной. Доза повышается до достижения целевого уровня липидных показателей.

Контроль биохимического анализа крови при назначении статинов.

- Дважды до начала терапии с интервалом 1-2 нед.
- Через 8-12 нед от начала приема (изменения дозы).
- После достижения целевого уровня ли-пидов 1 раз в год.

Противопоказания к назначению ста-тинов.

- Беременность, лактация.
- Активный гепатит.
- Повышение уровня АЛТ, АСТ >3 норм.
- Повышение уровня КФК >5 норм.

Фибраты

Механизмом действия фибратов является активация рецепторов PPARα (α-рецепторы, индуцирующие пролиферацию пероксисом). Следствием этого становятся активация липопротеинлипазы и уменьшение синтеза аполипопротеина CIII, что приводит к усилению липолиза и выведению из плазмы атерогенных ли-попротеинов с высоким содержанием ТГ.

Показанием к применению фибратов является изолированная высокая гипер-триглицеридемия.
Так же, как и у статинов, у фибратов есть плейотропные эффекты, усиливающие их прогностическое действие. К ним относятся: подавление агрегации тромбоцитов, улучшение функции эндотелия, снижение содержания фибриногена и СРБ в плазме крови, урикозурическое действие.

Противопоказания к назначению фибратов.

- Беременность, лактация.
- Тяжелые заболевания печени.
- Желчекаменная болезнь.
- ХБП 4-5-й стадий.

Основным препаратом из класса фибра-тов является фенофибрат. Он назначается в дозе 160-200 мг во время еды. Также выпускаются микронизированные формы в дозе 145 мг. Они также принимаются 1 раз в день, независимо от еды.

Эзетимиб

Механизмом действия является селективное ингибирование абсорбции ХС в тонком кишечнике. Локализуясь в щеточной каемке тонкой кишки, он препятствует всасыванию ХС, тем самым уменьшая его содержание в печени.

Противопоказания к назначению эзе-тимиба.

■ Беременность, лактация.

■ Тяжелые заболевания печени.

Препарат назначается в дозе 10 мг 1 раз в день независимо от приема пищи.

Моноклональные антитела (алирокумаб, эволокумаб)

Механизмом действия является ингиби-рование фермента PCSK9. PCSK9 связывается с рецепторами ЛПНП на поверхности гепатоцитов, способствуя их деградации. Эти рецепторы фиксируют и выводят из системного кровотока циркулирующие ЛПНП, поэтому блокирование их приводит к повышению концентрации ЛПНП в крови. Препараты, ингибирующие PCSK9, повышают количество активных рецепторов, в результате чего увеличивается захват ЛПНП и снижается их концентрация в крови.

Противопоказания к применению ингибиторов PCSK9.

■ Беременность, лактация.

Препараты вводятся подкожно.

Эволокумаб по 140 мг каждые 2 нед либо по 420 мг 1 раз в месяц.

Алирокумаб по 75-150 мг каждые 2 нед.

ω-3-Полиненасыщенные жирные кислоты

Механизмом действия является снижение синтеза ТГ, активация перокси-сомных рецепторов, усиление экскреции желчных кислот. Препараты, содержащие ω-3-полиненасыщенные жирные кислоты, не являются ЛС, а относятся к категории биологически активных добавок. Применение их в качестве липидснижающей монотерапии возможно только в качестве профилактики у лиц с низким и умеренным риском развития ССЗ.

Противопоказания к применению ω-3-полиненасыщенных жирных кислот.

■ Беременность, лактация.

Комбинация холестеринснижающих средств

При неэффективности монотерапии комбинируют два лекарственных препарата из разных групп. Возможно комбинировать препарат из класса статинов с ЛС из любой другой группы. Комбинации других препаратов не изучены и поэтому рекомендованы быть не могут. При комбинации статина и фибрата необходимо учитывать повышение риска развития миопатий.

Осложнения и побочные эффекты

Основные побочные эффекты липид-снижающих препаратов представлены в табл. 2.73.

Таблица 2.73. Побочные эффекты липидснижающих препаратов

Препараты	Побочные эффекты
Статины	ГБ, боль в животе, диспепсия, нарушения функции печени, миопатия
Фенофибрат	ГБ, боль в животе, диспепсия, нарушения функции печени, миопатия
Эзетимиб	ГБ, боль в животе, диарея
Моноклональные IgG2	Инфекции верхних ДП, тошнота, дорсалгии, артралгии, кожный зуд, гиперемия и отек в месте ведения препарата
ω-3-Полиненасыщенные жирные кислоты	Диспепсия

Побочные эффекты холестеринснижа-ющих препаратов сопоставимы с общими реакциями для большинства ЛС - ГБ, диспепсия.

Специфичными нежелательными реакциями являются нарушения функции печени и миопатии, наблюдаемые при приеме статинов и фибратов. Однако, как показывают результаты клинических исследований и врачебная практика, возникновение данных побочных действий наблюдается нечасто. Выявлять появление данных осложнений терапии необходимо, контролируя показатели биохимического анализа крови. Этот пункт является ключевым в решении вопроса о возможности продолжения приема статинов/ фибратов. Нередко пациенты, а иногда и врачи решают прекратить лечение ста-тинами из-за возникшей боли в правом подреберье или мышцах. Это большая ошибка. *Показателем нарушения функции печени или миопатии является повышение уровня ферментов в биохимическом анализе крови, а не субъективные ощущения.*

Тактика врача при выявлении отклонений в биохимическом анализе крови представлена в табл. 2.74.

Таблица 2.74. Тактика врача при повышении уровня трансаминаз или креатинфосфокиназы

Биохимические показатели	Тактика врача
Уровень АЛТ, АСТ превышен, но не больше 3 норм	Продолжить лечение, скорректировать диету и сопутствующую терапию. Контроль анализа через 4-6 нед
Уровень АЛТ, АСТ превышен больше 3 норм	Отменить лечение или снизить дозу. Скорректировать диету и сопутствующую терапию. Контроль анализа через 4-6 нед. При нормализации показателей вернуться к терапии в меньшей дозе с контролем анализа через 4-6 нед
Уровень КФК превышен, но меньше 5 норм	Оценить возможные причины (мышечное напряжение, лихорадка, нарушение функции почек) и клинические проявления миопатий. При наличии симптоматики миопатий отменить лечение, при отсутствии симптоматики миопатий лечение не отменять. Контроль анализа через 4-6 нед
Уровень КФК больше 5 норм	Отменить лечение. Оценить возможные причины (мышечное напряжение, лихорадка, нарушение функции почек). Контроль анализа через 4-6 нед. При нормализации показателей вернуться к терапии с контролем анализа через 4-6 нед

При назначении статинов отмечено небольшое повышение частоты развития СД. Но частота возникновения диабета несоразмерима с прогностическим действием статинов. На 1 случай вновь диагностированного диабета приходится 5 случаев предотвращенного ИМ. Чтобы снизить риск развития СД, необходимо следующее.

1. Выявить группы риска.

- Пожилые пациенты.

- Пациенты с метаболическим синдромом.

- Пациенты с НТГ.

2. Проводить профилактику развития СД.

- Диета.

- Физические нагрузки.

- Медикаментозное снижение инсу-линорезистентности (ИР).

3. Назначать статины в низких и средних дозах.

Совместное применение холестеринснижающих препаратов с лекарственными средствами других классов усиливаются их эффекты, поэтому необходим более частый контроль МНО.

ω-3-Полиненасыщенные жирные кислоты

Возможно усиление эффекта непрямых антикоагулянтов при одновременном применении.

Эзетимиб

Клинически значимых лекарственных взаимодействий не выявлено.

Ингибиторы PCSK9

Клинически значимых лекарственных взаимодействий не выявлено.

Статины

Некоторые группы препаратов могут повышать риск развития миопатий при совместном применении со статинами. К ним относятся: ■ антимикотики; ■ антидепрессанты; ■ макролиды; ■ омепразол.

При совместном применении статинов и варфарина возможно повышение его концентрации, что требует более тщательного контроля МНО. Также возможно повышение концентрации дигоксина и оральных контрацептивов при совместном применении со статинами.

Фибраты

При совместном применении с производными сульфонилмочевины (ПСМ) возможно усиление гипогликемического действия.
При одновременном применении непрямых антикоагулянтов (аценокумаро-

Литература

1. Муромцева Г.А., Концевая А.В., Константинов В.В., Артамонова Г.В., Гатагонова Т.М. Распространенность факторов риска неинфекционных заболеваний в российской популяции в 2012-2013 гг. Результаты исследования ЭССЕ-РФ.

2. Рекомендации по лечению стабильной ишемической болезни сердца. Esc 2013 // Российский кардиологический журнал. 2014. Т. 7, № 111. С. 7-79.

3. Диагностика и коррекция нарушений липидного обмена с целью профилактики и лечения атеросклероза. Российские рекомендации. VI пересмотр // Атеросклероз и дислипидемии. 2017. Т. 3, № 28. С. 5-22.

4. Рекомендации ЕОК/ЕОА по диагностике и лечению дислипидемий. 2016 // Российский кардиологический журнал. 2017. Т. 5, № 145. С. 7-77.

5. Федеральное руководство по использованию лекарственных средств / Под редакцией А.Г. Чучалина, А.Л. Хохлова. Выпуск XVIII. 2017. С. 77-91; 116-169.

6. Кардиоваскулярная терапия и профилактика. М.:2014. № 13(6). С. 4-11.

Тромбоэмболия легочной артерии

В практике поликлинического врача пациенты с тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) чаще встречаются в двух ситуациях: до постановки диагноза (основная задача в данном случае своевременно заподозрить ТЭЛА и направить пациента в специализированное лечебное учреждение) и после выписки из стационара [необходимо определить длительность лечения, провести профилактику осложнений антикоагулянтной терапии и ТЭЛА, активно выявлять предрасполагающие к венозной тромбоэмболии (ВТЭ) факторы].

ТЭЛА - это симптомокомплекс, вызванный поражением легочной артерии и ее ветвей тромбоэмболами. ТЭЛА вместе с тромбозом глубоких вен представляет собой единый процесс образования и миграции по венозной системе тромбоэмболов - ВТЭ.

Эпидемиология

Распространенность ВТЭ на территории РФ составляет около 80 тыс. случаев в год.

Патофизиология

Обструкция ветвей легочной артерии в совокупности с вазоконстрикцией в системе легочной артерии приводит к повышенному напряжению правого желудочка (ПЖ). В течение некоторого времени ПЖ нагнетает кровь под давлением в легочную артерию. Длительность и эффективность этапа компенсации зависят от функционального состояния сердечно-сосудистой системы [исходное состояние левого и правого сердца, сопутствующие клапанные патологии, наличие хронической сердечной недостаточности (ХСН) и т.д.] и сопутствующих факторов [сахарный диабет (СД), анемия, гипоксия и др.].

При истощении компенсаторных механизмов возникают повреждение и дисфункция миокарда ПЖ, которые в совокупности с гипоксией и системным воспалением приводят к снижению сердечного выброса и обструктивному шоку. При отсутствии экстренной реперфузии шок в большинстве случаев является фатальным осложнением.

Диагностика

Диагностика ТЭЛА складывается из оценки клинической картины, подозрения на ТЭЛА, расчета клинической вероятности по соответствующим шкалам и подтверждения диагноза (рис. 2.26).

Рис. 2.26. Этапы диагностики тромбоэмболии легочной артерии

Клиническая картина

Клинические симптомы ТЭЛА неспецифичны: в порядке убывания частоты встречаемости выявляются одышка, боль в груди, кашель, лихорадка, кровохарканье, синкопальные состояния. Также необходимо оценить наличие признаков тромбоза глубоких вен: отек конечности, цианоз кожных покровов и усиление рисунка подкожных вен, распирающая боль в конечности, чаще всего одностороннего характера.

Одышка требует проведения дифференциальной диагностики с пневмонией и другими бронхолегочными заболеваниями, сердечной недостаточностью (сердечная астма, клинически значимый гидроторакс), онкологическими заболеваниями с вовлечением легких, бронхов и плевры.
Боль в груди: чаще плевритического характера, сопутствует поражению мелких дистально расположенных ветвей легочной артерии с развитием инфаркта легкого. Дифференциальная диагностика проводится с острым коронарным синдромом, плевритом и пневмонией, радикулопатией (отсутствие других объективных признаков вовлечения сердечно-сосудистой системы).

Синкопе: неблагоприятный прогностический фактор, может быть предшественником декомпенсации и системной гипо-тензии. Дифференциальная диагностика с аритмогенными обмороками, вазо-ва-гальными обмороками, анемией, неврологической патологией (анамнез, ЭКГ, клиническая картина).

Проведению дифференциальной диагностики поможет проведение ЭКГ, рентгенографии органов грудной клетки, выявление дисфункции ПЖ по ЭхоКГ.

ЭКГ признаки ТЭЛА - это признаки перегрузки правых отделов: инверсия зубца *T* в отведениях V_1-V_4, феномен *SIQIIITIII,* блокада правой ножки пучка Гиса, *qR* в отведении V_1. Менее специфичными признаками являются синусовая тахикардия и тахисистолическая форма фибрилляции предсердий (ФП).

Выявленная гипоксемия и гипокапния также свидетельствуют в пользу наличия ТЭЛА.

Кроме того, существуют категории пациентов с высоким риском развития ВТЭ в силу сопутствующих заболеваний. Наличие сильных факторов риска венозных тромбозов - дополнительный повод заподозрить ТЭЛА при соответствующей клинической картине.

Факторы риска развития венозной тромбоэмболии

Слабые факторы риска:

■ постельный режим более 3 дней;

■ СД;

■ АГ;

■ длительное пребывание в положении

сидя (в машине, самолете и др.); ■ пожилой возраст; ■ лапароскопические операции; ■ ожирение;

■ варикозная болезнь вен нижних конечностей.

Умеренные факторы риска: ■ артроскопия коленного сустава; ■ аутоиммунные заболевания; ■ гемотрансфузия; ■ центральный венозный катетер; ■ химиотерапия; ■ застойная СН или дыхательная недостаточность (ДН); ■ эритропоэзстимулирующие агенты; ■ беременность и послеродовый период; ■ инфекционные заболевания;

■ воспалительные заболевания кишечника;

■ злокачественная опухоль, метастатический процесс;

■ пероральные контрацептивы;

■ острое нарушение мозгового кровообращения (ОНМК) с параличом;

■ тромбоз поверхностных вен;

■ тромбофилия.

Сильные факторы риска:

■ перелом нижней конечности;

■ госпитализация по поводу СН/ФП или трепетания предсердий (ТП) за последние 3 мес;

■ протезирование бедренного и коленного сустава; ■ обширная травма;

■ инфаркт миокарда (ИМ) в течение последних 3 мес; ■ ВТЭ в анамнезе; ■ травма спинного мозга.

Подозрение на тромбоэмболию легочной артерии

Пациентам с подозрением на ТЭЛА на основании клинических симптомов и признаков необходимо проведение расчетной оценки клинической вероятности ТЭЛА по шкалам Wells или Geneva (табл. 2.75, 2.76).

Таблица 2.75. Шкала WELLS

Параметр	Полная версия, баллы	Упрощенная версия, баллы
Тромбоз глубоких вен или ТЭЛА в анамнезе	1,5	1
ЧСС >100 в минуту	1,5	1
Иммобилизация более 3 сут или операция в последний месяц	1,5	1
Кровохарканье	1	1
Активное злокачественное новообразование	1	1
Односторонний отек и болезненность при пальпации по ходу глубоких вен	3	1
Альтернативный диагноз менее вероятен, чем ТЭЛА	3	1
Оценка		
Трехуровневая шкала:		
низкая вероятность	0-1	Не оценивается
средняя вероятность	2-6	
высокая вероятность	≥7	
Двухуровневая шкала		
ТЭЛА маловероятна	0-4	0-1
ТЭЛА вероятна	≥4	≥2

У пациентов со средней и низкой вероятностью для исключения диагноза ТЭЛА определяется уровень D-димера (табл. 2.77). При нормальных значениях D-димера диагноз ТЭЛА может быть исключен.

Таблица 2.76. Шкала GENEVA

Параметр	Полная версия, баллы	Упрощенная версия, баллы
Тромбоз глубоких вен или ТЭЛА в анамнезе	3	1
ЧСС 75-94 в минуту	3	1

ЧСС ≥95 в минуту	5	2
Операция под общим наркозом или перелом нижних конечностей в предшествующий месяц	2	1
Кровохарканье	2	1
Активное злокачественное новообразование	2	1
Боль в нижней конечности	3	1
Односторонний отек и болезненность при пальпации по ходу глубоких вен	4	1
Возраст более 65 лет	1	1
Оценка		
Трехуровневая шкала:		
низкая вероятность	0-3	0-1
средняя вероятность	4-10	2-4
высокая вероятность	≥11	≥5
Двухуровневая шкала		
ТЭЛА маловероятна	0-5	0-2
ТЭЛА вероятна	≥6	≥3

Таблица 2.77. Определение референсных значений уровня D-димера

Возраст	≤50 лет	>50 лет
Референсные значения D-димера	500 нг/мл	(возраст ×10) нг/мл

При высокой вероятности ТЭЛА по расчетной шкале дальнейшее лабораторное тестирование не требуется, показано проведение визуализационных диагностических методов для подтверждения или исключения диагноза ТЭЛА.

Пациенты со снижением САД до уровня менее 90 мм рт.ст. или на 40 мм рт.ст. и более от привычного уровня АД в течение более чем 15 мин входят в группу высокого риска летального исхода, они должны быть немедленно направлены в стационар.

Подтверждение диагноза тромбоэмболии легочной артерии

Золотым стандартом диагностики ТЭЛА является *КТ-ангиопульмонография* - МСКТ с контрастированием легочной артерии. Данный метод обладает высокой разрешающей способностью и позволяет визуализировать ветви легочной артерии вплоть до субсегментарного порядка. Кроме того, возможно оценить размеры ПЖ. Минусы: внутривенное введение контрастного препарата (возможны анафилактические реакции, нефротоксичность), лучевая нагрузка, гипердиагностика.

На сегодняшний день нет доказательств клинической значимости субсегментарной ТЭЛА и необходимости ее лечения, в то время как гипердиагностика ТЭЛА может привести к необоснованным назначениям антикоагулянтной терапии и увеличению случаев массивных кровотечений.

Вентиляционно-перфузионная сцин-тиграфия: метод второй линии, обладает высокой диагностической ценностью, выявляет несоответствие между вентиляцией и перфузией легких. Плюсы: можно проводить при тяжелой почечной недостаточности, наличии аллергической реакции на контрастный препарат.

ЭхоКГ: в качестве диагностического метода полезна при невозможности проведения МСКТ/сцинтиграфии (техническая недоступность, нетранспортабельность пациента). В пользу ТЭЛА свидетельствуют дисфункция ПЖ, гипокинез свободной стенки ПЖ, визуализация тромбоза правых отделов сердца и легочной артерии.

Чрескожная ангиопульмонография:

в качестве диагностического метода используется крайне редко ввиду наибольшего количества осложнений по сравнению с другими (инвазивная внутрисосу-дистая методика, внутривенное введение контрастного препарата). Обладает высокой разрешающей способностью, применяется в комбинации с лечебными репер-фузионными методиками.

Стратификация риска летального исхода

Сразу после постановки диагноза проводится стратификация риска. Она складывается из трех этапов. На первом этапе выявляются пациенты с обструктивным шоком и гипотензией, это пациенты с высоким риском летального исхода. Пациентам этой группы показано наблюдение в условиях отделения интенсивной терапии, немедленная реперфузионная терапия, коррекция гипоксии, гипотонии. Стратификация риска летального исхода среди нормотензивных пациентов проводится с использованием шкалы Pulmonary Embolism Severity Index (PESI, индекс тяжести ТЭЛА, табл. 2.78) или ее упрощенного варианта sPESI, а также оценки дисфункции ПЖ (Эхо- и лабораторные показатели) - см. рис. 2.27.

Таблица 2.78. Индекс тяжести тромбоэмболии легочной артерии

Параметр	PESI, баллы	PESI, упрощенная версия, баллы
Возраст	Значение в годах	1 если 80 лет
Мужской пол	10	-
Злокачественное новообразование	30	1
ХСН	10	-
Хроническое заболевание легких	10	1
ЧСС ≥110 в минуту	20	1
САД <100 мм рт.ст.	30	1
ЧДД ≥30 в минуту	20	-
Температура тела менее 36 °С	20	-
Измененное сознание	60	-
SaO_2 <90%	20	1
Классы:	I - <65 баллов	0 баллов - низкий риск
	II - 66-85 баллов	≥1 балла - высокий риск
	III - 86-105 баллов	
IV - 106-125 баллов		
	V - >125 баллов	
	I-II - низкий риск, III-V - высокий риск	

Вторым этапом идентифицируется группа низкого риска летального исхода - это пациенты с индексом PESI I-II класса или 0 баллов по sPESI. Срок госпитализации у таких больных, как правило, самый короткий. При отсутствии признаков дисфункции ПЖ (лабораторные биомаркеры и Эхо-маркеры), а также дополнительных критериев, обусловливающих высокий тромботический и геморрагический риски (табл. 2.79), пациент может быть выписан на амбулаторное лечение.

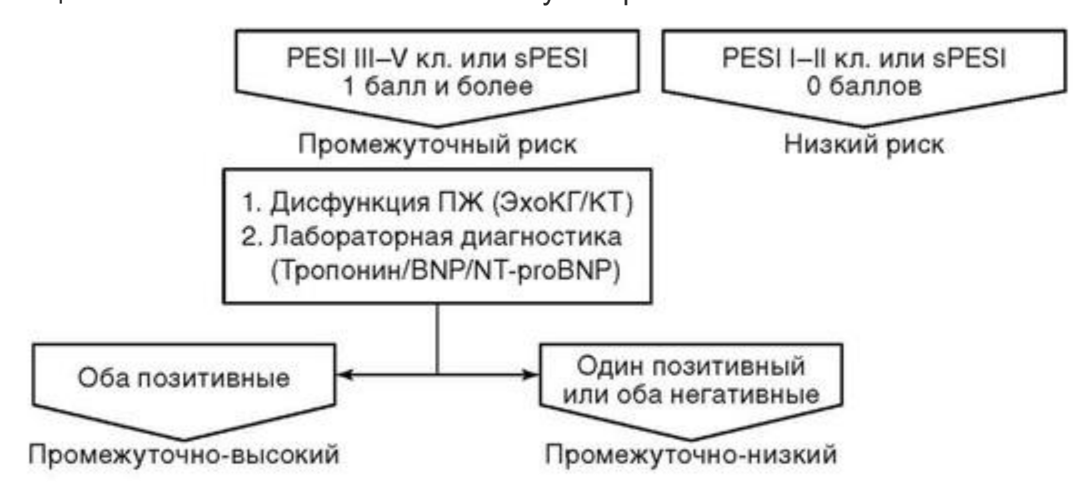


Рис. 2.27. Стратификация риска летального исхода гемодинамически стабильных пациентов с тромбоэмболией легочной артерии

Таблица 2.79. Показания и противопоказания к ранней выписке или амбулаторному лечению пациентов с тромбоэмболией легочной артерии

Этап оценки	Критерии	Показатели
Показания	PESI/sPESI	I-II класс/0 баллов
	Перегрузка правых отделов	Отрицательные лабораторные биомаркеры (BNP, proBNP или вч-тропонин) ± отсутствие признаков дисфункции ПЖ по Эхо-КГ/КТ
Противопоказания	Факторы, связанные с антикоагулянтной терапией	Активное кровотечение или высокий риск кровотечения (желудочно-кишечное кровотечение, хирургия, внутричерепное кровотечение в анамнезе, неконтролируемая АГ и др.)
		Гепарин-индуцированная тромбоцитопения в течение года
		ХБП 4-5-й степени
		Печеночная недостаточность
		Антикоагулянты, кроме группы новых оральных антикоагулянтов (НОАК) (НОАК предпочтительны), и/или вес более 150 кг
	Клинические данные	SaO_2 <90% на воздухе, гемодинамическая нестабильность (АД <100 мм рт.ст., ЧСС >110 в минуту, потребность в ино-тропной поддержке, неотложном тромболизисе и реанимационных мероприятиях)
	Коморбидность	Тяжелые сопутствующие заболевания
		Болевой синдром, требующий введения опиатов
	Риск рецидивирования тромбозов	Развитие ТЭЛА на фоне приема полной дозы антикоагулянтов
	Психосоциальные факторы	Неудовлетворительный уровень ухода в домашних условиях
		Невозможность телефонного контакта/наблюдения с медперсоналом амбулаторно
		Низкая комплаентность
Дополнительные факторы (решение принимается индивидуально)	Отдельные группы пациентов	Беременные и 6 нед после родоразрешения. Пациенты с онкологическими заболеваниями

Пациенты со стабильной гемодинамикой и индексом PESI III-V класса - это самая многочисленная и разнородная по тяжести и клиническим проявлениям группа пациентов - группа промежуточного риска. Считается, что при наличии у пациента, помимо Эхо-признаков, дисфункции ПЖ, позитивных биомаркеров (тропонин и/или BNP), риск летального исхода приближается к высокому - это так называемый промежуточно-высокий риск. У таких пациентов высока вероятность развития ранних жизнеугрожающих осложнений, среди гемодинамически стабильных пациентов именно в данной группе чаще всего проводится неотложный тромболизис по витальным показаниям. Остальные гемодинамически стабильные пациенты составляют группу промежуточно-низкого риска, в данной группе проводится стандартная антикоагулянтная терапия, лечение в условиях стационара общего профиля.

Антикоагулянтная терапия

В стационаре начинается антикоагу-лянтная терапия, которая затем должна быть продолжена на амбулаторном этапе лечения.

Парентеральная антикоагулянтная терапия

Лечение может быть начато с парентеральной терапии - особенно в случае, если в будущем данному пациенту, возможно, потребуется проведение тромбо-лизиса, например, при промежуточно-высоком риске. С введения *нефракцио-нированного*

гепарина обычно начинается лечение пациентов с шоком и гипотонией, тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина (КК) менее 30 мл/мин по Кокрофту-Голту), крайней степенью ожирения (вес более 120 кг или ИМТ более 40 кг/м^2). В остальных случаях может быть назначен как не-фракционированный гепарин [чаще в виде непрерывной инфузии под контролем активированного частичного тромбопластинового времени (АЧТВ)], так и низкомолекулярный гепарин в виде подкожных инъекций. В подавляющем большинстве случаев через несколько дней производится смена парентерального антикоагулянта на пероральный антикоагулянт (варфарин или препараты группы НОАК - новых пероральных антикоагулянтов).

Пациент может быть выписан с рекомендацией продолжить прием антикоагулянтов группы НМГ всего в нескольких случаях: онкологическое заболевание (предпочтителен далтепарин натрия), беременность (проводится регулярный контроль активности антиХа-фактора), рецидивирование ВТЭ на фоне пероральных антикоагулянтов, выраженная печеночная недостаточность.

Фондапаринукс натрия также может быть назначен в качестве стартовой парентеральной антикоагулянтной терапии, однако основной его «нишей» является наличие сопутствующей гепарин-индуцированной тромбоцитопении. Ограничением к применению парентеральных антикоагулянтов является тяжелая почечная недостаточность со снижением КК ниже 30 мл/мин.

Пероральные антикоагулянты

В большинстве случаев пациенту для постоянного приема назначается варфарин или препарат группы НОАК.

Антагонисты витамина К

Варфарин (или другие антагонисты витамина К) назначается все реже. Показаниями к его приему являются наличие сопутствующего протезированного механического клапана и клапанная ФП, крайняя степень ожирения (вес более 120 кг или ИМТ более 40 кг/м^2), тяжелая почечная недостаточность, препятствующие назначению группы НОАК. АВК назначаются параллельно с парентеральным антикоагулянтом, который по достижении целевых значений МНО отменяется (целевые значения МНО для ВТЭ 2,0-3,0, за исключением протезированных клапанов). После подбора дозы необходимо мониторировать МНО регулярно, оптимально 1 раз в месяц.

Новые оральные антикоагулянты

Ривароксабан и апиксабан могут быть назначены с самого момента постановки диагноза, дабигатрана этексилат - не ранее чем через 5 дней парентеральной терапии. Схемы назначения даны в разделе «Дополнительные материалы». Эти препараты назначаются в подавляющем большинстве случаев, поскольку принимаются в фиксированной дозе и не требуют лабораторного контроля. Ограничением к их применению является тяжелая почечная недостаточность (КК ниже 30 мл/мин для дабигатрана этексилата и ривароксабана, ниже 25 мл/мин для апиксабана, в диапазоне 15-30 мл/мин ривароксабан и апиксабан могу быть назначены с осторожностью), тяжелая печеночная недостаточность.

Кава-фильтры

В настоящее время используются редко. Показанием к использованию кава-фильтра является невозможность проведения антикоагулянтной терапии или ее неэффективность.

Амбулаторный этап лечения

Основными задачами амбулаторного этапа лечения являются: определение риска рецидива ВТЭ и кровотечения и, согласно полученным данным, длительности

антикоагулянтной терапии. Разъяснительная беседа с пациентом о возможных осложнениях лечения, их своевременное активное выявление обязательны. Также в задачи поликлинического врача входит проведение регулярного наблюдения с целью выявления поздних осложнений ТЭЛА, при необходимости - направление пациента в центр диагностики и лечения лёгочной гипертензии (ЛГ).

Определение риска геморрагических осложнений

Ни одна из предложенных ранее шкал на данный момент не утверждена для оценки риска геморрагических событий у пациентов с ВТЭ. Известно, что выявление 2 факторов риска и более из нижеперечисленных указывает на высокий риск кровотечения.

Факторы риска геморрагических осложнений:

■ наличие кровотечения в анамнезе;

■ онкологическое заболевание, особенно с метастазированием; ■ почечная и печеночная недостаточность; ■ тромбоцитопения;

■ СД;

■ анемия;

■ перенесенный инсульт; ■ пожилой возраст;

■ сопутствующий прием антиагрегантов и нестероидных противовоспалительных препаратов (НПВП);

■ частые падения;

■ недавнее оперативное вмешательство; ■ злоупотребление алкоголем; ■ низкий комплаенс.

Определение риска рецидива тромбоэмболии легочной артерии

На сегодняшний день не существует единого принятого алгоритма определения риска рецидива ВТЭ. В группе риска рецидива ТЭЛА находятся:

■ мужчины;

■ пациенты с ожирением;

■ наличие резидуального тромбоза глубоких вен или ветвей легочной артерии;

■ воспалительные заболевания кишечника;

■ рак легких, особенно у женщин; ■ метастатический процесс.

Одним из предложенных подходов к определению риска тромботических осложнений является определение уровня D-димера через равные отрезки времени, при нормальных значениях отмена анти-коагулянтной терапии может считаться безопасной.

Определение сроков лечения

Минимальная длительность антикоагу-лянтной терапии - 3 мес. Продолжение антикоагулянтной терапии определяется выявленными у пациента факторами, спровоцировавшими тромбообразование. Все случаи ТЭЛА подразделяются на спровоцированные (при наличии временного или обратимого фактора, например, хирургическая операция, травма, временная иммобилизация, беременность, прием гормональной терапии и т.п.) и неспровоцированные (при отсутствии таковых). Конкретные клинические ситуации разобраны в табл. 2.80.

Выбор антикоагулянта

Смена антикоагулянта может приводить к неуправляемому антикоагулянт-ному эффекту и снижению комплаенса пациента, поэтому оптимальным является продолжение подобранной в стационаре антикоагулянтной терапии. Принятие решения о выборе антикоагулянта на постоянный прием должно проходить совместно с пациентом, учитывая его образ жизни и предпочтения. Предпочтительно назначение препаратов группы НОАК, за исключением отдельных групп пациентов, описанных выше. Рутинного лабораторного контроля данные препараты не требуют, однако, с учетом возможных геморрагических осложнений и зависимости концентрации от КК, необходимо периодическое определение уровня гемоглобина, эритроцитов, тромбоцитов, КК, что позволит избежать осложнений. В случае назначения АВК важным является информирование пациента о необходимости рутинного лабораторного контроля МНО, в противном случае антикоагулянтный эффект непредсказуем. У пациентов, получающих парентеральные антикоагулянты на постоянной основе, необходимо проводить в динамике оценку возможного перехода на пероральные препараты, лабораторный мониторинг требуется, как правило, у беременных и в случаях неуправляемого тромбообразования.

Таблица 2.80. Определение сроков назначения антикоагулянтной терапии в зависимости от выявленного фактора риска тромбообразования

Клиническая ситуация	Риск кровотечения	Срок антикоагулянтной терапии
Первый эпизод, транзиторный фактор риска	-	3 мес
Первый неспровоцированный эпизод ТЭЛА	Высокий	3 мес
	Низкий/умеренный	Неопределенно долго*
Повторный неспровоцированный эпизод ТЭЛА	Высокий	3 мес
	Низкий/умеренный	Неопределенно долго
Рецидивирующая ТЭЛА	-	Неопределенно долго
Онкологическое заболевание	Высокий	Неопределенно долго
	Низкий/умеренный	Неопределенно долго

* При тромбофилии [антифосфолипидный синдром (АФС), дефицит протеинов C и S, мутация фактора V Лейден, мутация гена протромбина G20210A], резидуальный тромбоз через 3 мес, сохранение дисфункции ПЖ при выписке из стационара, повышение D-димера на фоне приема антикоагулянтов или его повышение через 1 мес после отмены антикоагулянтной терапии.

Протоколы смены антикоагулянтной терапии

Переход с новых оральных антикоагулянтов на варфарин

Оптимальным является прекращение приема НОАК и старт терапии (варфарин + парентеральный антикоагулянт) вместо следующей дозы НОАК. Отмена парентерального антикоагулянта проводится по достижении целевого МНО. Альтернативным вариантом является сочетание НОАК с варфарином до достижения целевого МНО с последующей отменой препарата НОАК.

Переход с варфарина на новые оральные антикоагулянты

Дабигатрана этексилат и апиксабан могут быть назначены после отмены варфа-рина и снижения МНО менее 2,0. Ривароксабан может быть назначен при значении МНО менее 3,0 (алгоритмы предлагаются производителями).

Переход между препаратами группы новых оральных антикоагулянтов

Препарат группы НОАК может быть назначен после отмены другого препарата группы НОАК вместо следующей дозы.

Перипроцедурная отмена антикоагулянтов

Решение вопроса об отмене или продолжении приема антикоагулянтов пери-операционно зависит от степени риска геморрагических осложнений той или иной

процедуры. Процедуры с низким риском не требуют отмены антикоагулянтов. При планировании операции с высоким геморрагическим риском необходима заблаговременная отмена антикоагулянтов в соответствии с соответствующими протоколами. Пациент и оперирующий хирург должны быть предупреждены о необходимости отмены антикоагулянтной терапии или операция должна быть перенесена на срок до окончания курса антико-агулянтной терапии. В случае невозможности отмены антикоагулянтов по причине высокого тромбоэмболического риска проводится мост-терапия (bridging) парентеральными антикоагулянтами.

Пациенты с высоким тромботическим риском:

■ ФП с CHADs-2-Vasc ≥4;

■ ФП с ОНМК или транзиторной ишемической атакой (ТИА) в предшествующие 3 мес;

■ ревматическая болезнь сердца (РБС);

■ искусственный клапан сердца;
■ ВТЭ в предшествующие 12 мес;

■ тромбофилия;

■ рецидивирующая ВТЭ;

■ активное злокачественное новообразование (на момент осмотра или лечение в течение 6 мес).

Оценка геморрагического риска

Некоторые процедуры и оперативные вмешательства низкого и высокого риска кровотечения приведены в табл. 2.81.

У пациентов с высоким риском кровотечения, принимающих варфарин, МНО в день операции должно быть ≤1,5; срок отмены препаратов группы НОАК подробно описан в соответствующих протоколах и клинических рекомендациях, в среднем отмена производится за 48 ч (при необходимости переход на парентеральные антикоагулянты). После операции - по достижении гемостаза (обычно через 1-3 сут).

Ведение пациентов с кровотечением на амбулаторном этапе

Массивные кровотечения (кровотечения, требующие гемотрансфузии или критической локализации - внутричерепное, с компартмент-синдромом, требующие хирургического гемостаза) могут быть жизнеугрожающими, такие пациенты должны проходить лечение в стационаре. Очень малые клинически незначимые кровотечения не требуют отмены антикоагулянтной терапии.

Считается, что антикоагулянтный эффект полностью прекращается после истечения 5 периодов полувыведения НОАК у пациентов с нормальной функцией почек. Однако в некоторых случаях даже кратковременная отмена антикоагулянта может привести к тромбозу, поэтому в случае незначительных кровотечений рекомендуется вначале использовать арсенал местных мер (холод, мануальный гемостаз и др.). При принятии решения о временной или постоянной отмене антикоагулянтной терапии необходимо тщательно оценить риск тромбообразования.

Кроме того, при проведении антикоагу-лянтной терапии пациент должен быть информирован о необходимости соблюдать меры предосторожности во избежание развития кровотечений (избегать травм, ранений, повышения АД и прочего, при необходимости немедленно обращаться к врачу).

Таблица 2.81. Процедуры низкого и высокого геморрагического риска

Процедуры низкого геморрагического риска	Процедуры высокого геморрагического риска
Зубные процедуры (кроме удаления зубов)	Экстракция зубов
Малоинвазивные офтальмологические процедуры	АКШ и другая «большая кардиохирургия»
Имплантация внутрисердечных устройств (ИКД, ЭКС)	Биопсия почки
Кожные процедуры: биопсия, иссечение опухоли, биопсия костного мозга	Любая процедура длительностью более 45 мин
Эндоваскулярные вмешательства	Внутричерепные процедуры
РЧА	Нейроаксиальные процедуры
Холецистэктомия	Эндоскопическая ретроградная холангиопан-креатография (ЭРХПГ) и сфинктерэктомия
Абдоминальная гистерэктомия	Полипэктомия толстой кишки более 1 см
Гастроинтестинальная эндоскопия, колоноскопия с биопсией (кроме крупных полипов ≥1 см)	Лечение варикозно расширенных вен
Ретроградная холангиопанкреатография и стентиро-вание или папиллярная баллонная дилатация	Чрескожная эндоскопическая гастростомия
Эндоскопическое ультразвуковое исследование (ЭУЗИ) без тонкоигольной аспирации	Аблация опухоли
Аргоно-плазменный гемостаз	
Аблация при пищеводе Барретта	

Диспансерное наблюдение после перенесенной тромбоэмболии легочной артерии

Кроме поздних рецидивов, наиболее серьезным осложнением ТЭЛА является ХТЛГ - хроническая обструкция ветвей легочной артерии. Распространенность ХТЛГ составляет 0,1-9,1% в течение первых двух лет после перенесенной ТЭЛА.

Особую настороженность в отношении развития ХТЛГ вызывают пациенты с рецидивирующей ВТЭ, с резидуальным тромбозом ветвей легочной артерии, тром-бофилическим состоянием и с неадекватно проведенным курсом антикоагулянтной терапии.

Заподозрить ХТЛГ следует на основании следующих симптомов: персистирую-щая одышка + дисфункция ПЖ (скорость ТР более 2,8 м/с) через 3 мес адекватной антикоагулянтной терапии.

Даже в случае отсутствия жалоб со стороны пациента при выраженной дисфункции ПЖ, зафиксированной во время острого эпизода ТЭЛА, необходимо динамическое проведение ЭхоКГ с целью выявления пациентов с бессимптомной ЛГ. При подозрении на ХТЛГ пациента необходимо направить для дальнейшего обследования в центр ЛГ, поскольку обязательными диагностическими методами являются катетеризация сердца и инва-зивное измерение показателей давления в легочной артерии. Пациентам с установленным диагнозом ХТЛГ показан пожизненный прием антикоагулянтной терапии, а также определение возможности проведения эндартерэктомии или симптоматического лечения.

Вторичная профилактика венозной тромбоэмболии

Вторичная профилактика рецидивов должна быть направлена на выявление и устранение предрасполагающих к венозным тромбозам состояний. Факторы риска приведены выше. Также необходимо проводить активное выявление состояний, требующих тромбопрофилактики.

Схемы назначения парентеральных антикоагулянтов

Эноксапарин натрия: 1 мг/кг 2 р/сут

или 1,5 мг/кг 1 р/сут. Далтепарин натрия: 100 МЕ/кг 2 р/сут

или 200 МЕ/кг 1 р/сут. Надропарин кальция: 86 МЕ/кг

2 р/сут или 171 МЕ/кг 1 р/сут. Фондапаринукс натрия: 5 мг (до 50 кг)

1 р/сут, 7,5 мг (50-100 кг) 1 р/сут,

10 мг (более 100 кг) 1 р/сут. Тинзапарин натрия: 175 ед/кг 1 р/сут.

Схемы назначения препаратов группы НОАК

Ривароксабан: может быть назначен с 1-го дня.

Схема: 15 мг 2 р/сут 21 день с переходом на дозу 20 мг 1 р/сут.

Апиксабан: может быть назначен с 1-го дня.

Схема: 10 мг 2 р/сут 7 дней с переходом на 5 мг 2 р/сут.

Дабигатрана этексилат: может быть назначен не ранее чем через 5 дней парентеральной терапии.

Схема: 150 мг 2 р/сут, 110 мг 2 р/сут (возраст 80 лет и старше, совместный прием с верапамилом).

Литература

1. Андрияшкин А.В. и соавт. Российские клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике венозных тромбоэмболических осложнений // Флебология. 2015. Т. 9, № 2. С. 3-52.

2. Интернет-ресурс: https://www.up-todate.com/contents/management-of-bleeding-in-patients-receiving-direct-oral-anticoagulants?search=managmaent%20 bleeding%20anticoagulation&sou rce=search_result&selectedTitle=1~150& usage_type = default&display_ rank=1#H2377571481

3. Интернет-ресурс: https://www. uptodate.com/contents/perioperative-management-of-patients-receiving-anticoagulants?search = discontinuati on%20anticoagulation&sectionRank= 1 &u sage_type=default&anchor=H752909&so urce=machineLearning&selectedTitle=2~ 150&display_rank=2#H7

4. Интернет-ресурс: https://www. uptodate.com / contents /management-of-anticoagulants-in-patients-undergoing-endoscopic-procedures?sectio nName=ELECTIVE%20PROCEDURES&s earch=discontinuation%20anticoagulation &topicRef=1312&anchor=H5&source=s ee_link#H2796393357

5. Howard L.S.G.E., Barden S., Condliffe R. et al. British Thoracic Society Guideline for the initial outpatient management of pulmonary embolism (PE) // Thorax. 2018. Vol. 73. P. II1-II29.

6. Kearon C., Akl E.A., Ornelas J. et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: CHEST Guideline CHEST. 2016. doi: 10.1016/j.chest.2015.11.026

7. Konstantinides S.V. et al. Guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism // Eur. Heart J. 2014. Vol. 35 P. 3033-3080.

8. Tomaselli G.F., Mahaffey K.W., Cuker A. et al. 2017 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Task Force on Expert Consensus Decision Pathways // J Am Coll Cardiol. 2017. Vol. 70. P. 3042.

Инфекционный эндокардит

Инфекционный эндокардит (ИЭ) - внутрисосуди-стая микробная инфекция, локализующаяся на эндокарде и поверхностях внутрисердечных инородных материалов (клапанных протезах и других), располагающихся на пути тока крови с

образованием на инфицированных участках эндокарда тромботических масс («вегетаций», содержащих бактерии, тромбоциты и фибрин), воспалением, изъязвлением и деструкцией пораженных структур сердца с последующим развитием клапанной регургитации и СН. ИЭ протекает с бактериемией, системным воспалением, присоединением кардиогенных тромбоэмболий и вторичной иммунокомплексной патологии сосудов и внутренних органов.

Коды по МКБ-10

■ I33.0 Острый и подострый инфекционный эндокардит.

Эпидемиология

ИЭ - редкое заболевание (от 16 до 116 случаев на 1 млн населения в год), возможно в любом возрасте, чаще болеют мужчины. В последнее время отмечены рост числа случаев ИЭ, связанных с инвазивными медицинскими процедурами, увеличение доли пациентов пожилого и старческого возраста, а также молодых больных, злоупотребляющих внутривенным введением наркотиков. Летальность при ИЭ остается высокой (11-27% в период лечения в стационаре).

Этиология и патогенез

ИЭ возникает при инфицировании эндокарда или поверхностей инородных материалов в сердце бактериями, риккетсиями или грибами.

■ Типичные возбудители ИЭ (вызывают около 80% случаев заболевания).

Стафилококки - коагулазопозитивные *(S. aureus)* и коагулазонегативные (S. *epidermidis* и другие). *S. aureus* вызывает около трети случаев ИЭ естественных и протезированных клапанов, является преобладающим возбудителем ИЭ ЭКС и ИЭ у наркоманов. Характерны более острое течение заболевания и связь с медицинскими вмешательствами, при этом около 50% стафилококков резистентны к оксациллину/метициллину.

Стрептококки. Стрептококки зеленящей группы (*S. mitis, S. sanguis, S. oralis, S. salivarius, S. mutans, S. milleri, Gemella morbillorum), S. gallolyticus, S. pneumoniae, S. pyogenes, Abiotrophia* и другие стрептококки - возбудители до 30% случаев подострого ИЭ на естественных клапанах, не связанного с применением наркотиков.

Энтерококки. *E. faecalis* и *E. faecium* вызывают около 10% случаев подострого ИЭ.

HACEK-группа. Грамотрицательные бактерии *(Haemophilus, Aggregatibacter, Cardiobacterium, Eikenella, Kingella)* вызывают от 2 до 10% случаев внебольничного ИЭ на естественных клапанах, не связанного с наркоманией.

■ Более редкие возбудители ИЭ (вызывают 2-6% случаев заболевания). Другие грамотрицательные бактерии.

Грамотрицательные аэробные бактерии - *Klebsiella, Serratia, Pseudomonas, Burkholderia cepacia, Salmonella, Enterobacter, E. coli, Proteus mirabilis, Moraxella catarrhalis, Neisseria gonorrhoeae,* условно-патогенные нейссерии, менингококки и другие - редкие возбудители ИЭ. Около трети этих возбудителей полирезистентны к антибиотикам.

■ Редкие (1-4%).

Грибы - *Candida,* реже *Aspergillus.* Грибковый ИЭ характеризуется высокой летальностью.

■ ИЭ с негативной гемокультурой.

В 5-20% случаев ИЭ роста гемокульту-ры нет. К возбудителям ИЭ, не растущим на обычных средах или требующим серологической и ПЦР-диагностики, относят:

Bartonella, Chlamydia, Coxiella burnetii, Brucella, Legionella, Tropheryma whippelii, Nocardia, не-Candida грибы (*Aspergillus*). ■ Полимикробная ассоциация - наблюдается редко, как правило, при ИЭ наркоманов.

Патогенез

■ Инфицирование эндокарда происходит из тока крови вследствие бактериемии при плохом состоянии зубов, травмах и инфекциях кожи, ожогах, очаговых инфекциях, сепсисе, хронических воспалительных заболеваниях или опухолях кишечника, органов мочеполовой системы, внутривенном введении наркотиков. Ятрогенную бактериемию наблюдают при стоматологических и других инвазивных медицинских процедурах, особенно таких, как открытые операции на сердце, внутривенные катетеры и внутрисердечные устройства, гемодиализ (табл. 2.82).

■ Фиксации микроорганизмов на эндокарде способствует нарушение целостности или воспаление эндотелия, например, образование микротромбов на эндокарде в местах гемодинамической микротравматизации, чаще связанной с определенными нарушениями гемодинамики при пороках сердца. ИЭ может возникнуть при отсутствии какой-либо предшествующей патологии сердца, но риск заболеть ИЭ значительно выше среди больных с пороками сердца, перенесенным ИЭ, клапанными протезами и перенесенными реконструктивными операциями на сердце и другими заболеваниями сердца (табл. 2.83). Наиболее часто ИЭ локализуется на аортальном и митральном клапанах, реже поражаются ТК и клапан легочной артерии.

Таблица 2.82. Наиболее вероятные возбудители инфекционного эндокардита в зависимости от эпидемиологических ситуаций - «входных ворот» инфекции (A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association, 2015)

Эпидемиологическая ситуация	Типичные возбудители ИЭ
Пациенты с плохим состоянием зубов, после стоматологических лечебных процедур	Стрептококки зеленящей группы, *Abiotrophia defective, Granulicatella, Gemella,* НАСЕК-группа
Больные, перенесшие операцию протезирования клапанов сердца менее года назад (ранний ИЭ протеза клапанов)	Коагулазонегативные стафилококки, S. *aureus,* аэробные грамотрицательные палочки, грибы, *Corynebacterium*
Больные, перенесшие операцию протезирования клапанов сердца более года назад (поздний ИЭ протеза клапанов)	*S. aureus,* коагулазонегативные стафилококки, стрептококки зеленящей группы, энтерококки, грибы, НАСЕК-группа, грибы
Эпидемиологическая ситуация	Типичные возбудители ИЭ
Наркоманы (внутривенное введение наркотиков)	S. *aureus,* грамотрицательные бактерии, включая *Pseudomonas aeruginosa,* полимикробная ассоциация, грибы
Больные с постоянными внутрисердечными устройствами	*S. aureus,* коагулазонегативные стафилококки, грибы, аэробные грамотрицательные бактерии, *Corynebacterium*
Пациенты с заболеваниями и инфекциями мочеполовой системы, после вмешательств на мочеполовых путях, родов, аборта	*Enterococcus,* стрептококки группы В (S. *agalactiae), Listeria monocytogenes,* аэробные грамотрицательные бактерии, *Neisseria gonorrhoeae*
Пациенты с заболеваниями кишечника, в том числе опухолями кишечника	*S. gallolyticus, Enterococcus, Clostridium septicum*
Пациенты с хроническими кожными заболеваниями, в том числе рецидивирующими инфекциями	*S. aureus,* β-гемолитические стрептококки, зеленящие стрептококки
Пациенты с хроническим алкоголизмом, ЦП	*Bartonella, Aeromonas, Listeria, S. pneumoniae,* β-гемолитические стрептококки
Пациенты с ожогами	S. *aureus,* аэробные грамотрицательные бактерии, включая *Pseudomonas aeruginosa,* грибы
Больные СД	*S. aureus,* β-гемолитические стрептококки
ВИЧ-инфицированные пациенты	*S. aureus, Salmonella, S. pneumoniae*
Иммуносупрессия после трансплантации органов	*S. aureus, Enterococcus,* грибы

После укуса кошки или собаки	*Bartonella, Pasteurella, Capnocytophaga*
Контактирующие с зараженным молоком и инфицированными животными на ферме	*Brucella, Coxiella burnetii, Erysipelothrix*
Бездомные люди	*Bartonella*
Больные пневмонией, менингитом	*S. pneumoniae, Legionella, Moraxella*

Таблица 2.83. Заболевания сердца, предрасполагающие к развитию инфекционного эндокардита

Заболевания с высоким риском присоединения ИЭ: • протезированные клапаны сердца (в том числе биологические трансплантаты)*; • ранее перенесенный ИЭ*; • врожденные пороки сердца «цианотического» типа*; • любые врожденные пороки сердца после коррекции с имплантацией протезных материалов**
Заболевания со средним риском присоединения ИЭ: • приобретенные КПС; • врожденные пороки сердца «нецианотического» типа, включая бикуспидальный АК (исключается вторичный дефект межпредсердной перегородки); • пролапс МК с выраженной регургитацией или значительным утолщением клапана (миксоматозная дегенерация); • ГКМП
Заболевания с низким риском присоединения ИЭ: • вторичный дефект межпредсердной перегородки; • после хирургических операций по поводу перевязки открытого артериального протока и пластики дефекта межпредсердной перегородки; • пролапс МК без регургитации; • после операции АКШ; • после имплантации ЭКС

* Заболевания сердца, которые связаны с наиболее высоким риском неблагоприятного исхода от эндокардита. ** В течение первых 6 мес после операции полной коррекции с протезированием или в течение всей жизни при сохранении шунтов или регургитации.

Таблица 2.84. Внесердечные проявления инфекционного эндокардита

Внесердечные проявления
Поражения селезенки Спленомегалия (септическая селезенка). Инфаркт селезенки. Абсцесс селезенки, спонтанный разрыв селезенки
Поражения почек *Эмбологенные поражения почек:* • инфаркт почки; • абсцесс почки. Кровотечение и ретроперитонеальная гематома при разрыве микотической аневризмы ПА. *Иммуновоспалительные поражения почек:* • гломерулонефрит (быстропрогрессирующий, острый); • вторичный амилоидоз почек. *Токсические и гемодинамические поражения почек:*

• острый интерстициальный нефрит; • кортикальный некроз почки; • острый канальцевый некроз почки
Поражения нервной системы • Инсульт (ишемический, геморрагический, смешанный). • Абсцесс мозга. • САК. • Менингит • Внутричерепная микотическая аневризма. • Артериит церебральных сосудов
Поражения кожи • Узелки Ослера - болезненные подкожные узелки красноватого цвета на подушечках пальцев, пятна Janeway - безболезненные ненапряженные геморрагические мелкие пятна на ладонях и подошвах, подногтевые кровоизлияния, петехиальная геморрагическая сыпь на коже конечностей, бледность кожи с желтоватым оттенком («кофе с молоком»)
Поражения глаза • Пятна Лукина (точечные кровоизлияния на конъюнктиве). • Пятна Рота (кровоизлияния в сетчатку с белым центром). • Эндогенный эндофтальмит, метастатический абсцесс радужки, острая макулярная нейроретинопатия
Поражения костно-мышечной системы • Артралгии, моноартриты и олигоартриты (в том числе гнойные), миалгии. • «Барабанные палочки» (утолщение концевых фаланг пальцев). • Септический спондилодисцит, сакроилиит, остеомиелит позвонков
Поражение легких • Септическая эмболия легочной артерии и ее осложнения (септическая пневмония, инфаркт легких, абсцесс легких, пневмоторакс, легочное кровотечение). • Плеврит, эмпиема плевры. • Острый респираторный дистресс-синдром
Тромбоэмболические осложнения • Тромбоэмболии в артерии головного мозга, КА, ПА, селезеночную артерию, артерии конечностей и другие большого круга при ИЭ левых отделов. • ТЭЛА фрагментами вегетаций при ИЭ правых отделов сердца или тромбами, образующимися в правых отделах сердца при ИЭ левых отделов сердца

Поражение сердца при ИЭ. ■ ИЭ характеризуется образованием на поверхности эндокарда вегетаций (размерами от нескольких миллиметров до 1-2 см и более), содержащих колонии микроорганизмов, тромбоциты, фибрин. Размножение микроорганизмов в вегетациях, вызывающее их дальнейшее разрастание, по неуточненным причинам выходит из-под контроля противоинфекционных защитных механизмов организма, и без лечения антибиотиками или хирургического лечения эндокардит прогрессирует, приводя к смерти больного.

■ При прогрессировании в основании вегетаций возникают изъязвления, перфорации, разрывы створки клапана, возможно распространение инфекции на другие структуры сердца: абсцессы прилежащих участков миокарда и фиброзного клапанного кольца, аневризма синуса Вальсальвы, образование внутри-сердечных фистул, гнойный перикардит.

■ Эти патологические изменения приводят к клапанной регургитации (острой или подострой), СН и появлению новых нарушений проводимости при вовлечении проводящих путей. *Внесердечные проявления ИЭ.*

■ Течение болезни характеризуется системным воспалением и интоксикацией, сопровождается внесердечными поражениями, которые носят вторичный характер и связаны с развитием им-мунокомплексной патологии или тром-боэмболическими осложнениями при фрагментации вегетаций, а также метастатической инфекцией и септицемией (табл. 2.84).

Классификация

■ По течению - острый и подострый ИЭ.

Подострое течение ИЭ является наиболее распространенным (около 90% всех случаев ИЭ), порок сердца развивается при подостром ИЭ примерно через 1 мес, продолжительность заболевания от 1,5 до 3-4 мес и более. При остром ИЭ клапанная регургитация может развиться за 7-10 дней, заболевание вызывается обычно высоковирулентной флорой. При раннем назначении антибактериальной терапии различия в течении острого и подострого ИЭ зачастую размыты.

■ По предшествующему состоянию пораженных структур сердца - ИЭ на есте-

ственных клапанах, в том числе *первичный* на интактных клапанах и *вторичный* на ранее поврежденных клапанах сердца, и ИЭ протеза клапанов, который делят на ранний (до 1 года после операции на сердце) и поздний.

■ Особые формы ИЭ: ИЭ наркоманов (с преимущественным поражением ТК), нозокомиальный ИЭ (возникший позднее 72 ч после госпитализации или непосредственно связанный с инвазивными процедурами в стационаре, перенесенными в течение 6 мес), ИЭ ЭКС, ИЭ при хроническом гемодиализе.

При формулировке диагноза ИЭ, кроме того, следует учитывать следующее.

■ Наличие или отсутствие ИЭ в прошлом: ИЭ впервые возникший; рецидив ИЭ (новый эпизод ИЭ после полного излечения инфекции при предшествующем эпизоде ИЭ).

■ Активность процесса: активный ИЭ (характеризуется лихорадкой в сочетании с выявлением микроорганизмов в крови или материале, полученном во время операции); перенесенный ИЭ (излеченный ранее).

■ Диагностический статус в соответствии с диагностическими критериями ИЭ.

- Достоверный ИЭ (диагноз доказан).

- Вероятный ИЭ (имеются серьезные клинические основания подозревать ИЭ, но поражение эндокарда еще не доказано или потенциальный диагноз ИЭ рассматривается при дифференциальной диагностике у лихорадящего больного, не исключенный ИЭ).

■ Локализацию ИЭ (с поражением МК, АК, ТК, клапана легочной артерии или пристеночную).

■ Микробиологическую характеристику ИЭ.

- Вид возбудителя (стрептококковый ИЭ, стафилококковый ИЭ и т.д.).

- ИЭ с негативной гемокультурой.

Клиническая картина

Клинические проявления ИЭ вариабельны и представляют разные сочетания симптомов бактериемии и системного воспаления, вальвулита и СН, периферических

эмболий, иммунокомплексных сосудистых и органных поражений. В типичных случаях подозрение на ИЭ вызывает сочетание новой клапанной патологии и бактериемии (с признаками системного воспаления) при наличии предрасполагающих заболеваний сердца и/или входных ворот инфекции. *Жалобы и анамнез.*

■ Лихорадка, продолжающаяся более 1 нед без объясняющих ее причин, характерна почти для всех больных ИЭ (90-97% случаев). Наибольшее диагностическое значение имеет температура выше 38 °C с ознобами и потами. ИЭ может начаться как острая, быстропро-грессирующая инфекция со стойкой фебрильной температурой, но чаще как подострое заболевание с субфебриль-ной температурой и кратковременными «свечками» высокой температуры с ознобами (поэтому при подозрении на ИЭ рекомендуют проводить термометрию каждые 3 ч в течение дня). У лихорадящих больных ИЭ часто наблюдается снижение аппетита, возможно снижение массы тела, утомляемость, боли в мышцах.

■ В дебюте ИЭ примерно у 40% больных жалобы обусловлены внесердечными поражениями и могут включать беспричинные болезненные синяки на конечностях, болезненные узелки на подушечках пальцев, мелкоточечные геморрагии на коже голеней, внезапные боли в левом подреберье или пояснице, боли в животе, боли и припухлость в отдельных суставах, внезапное нарушение речи и слабость в конечностях, эпизоды потери сознания, ГБ, остро возникшую боль за грудиной, появление мочи цвета «мясных помоев». Кашель с гнойной мокротой и кровохарканье типичны для ранних проявлений ИЭ ТК у наркоманов, реже у них бывают плевральные боли. Эмбологенные осложнения чаще возникают до начала лечения антибиотиками и наблюдаются до установления диагноза ИЭ примерно у $^1/_4$ больных.
■ Симптомы СН - инспираторная одышка при нагрузке, ночной кашель, периферические отеки, как правило, появляются не ранее 2-3 нед от появления лихорадки или даже позднее.

■ Примерно в половине случаев ИЭ в анамнезе больных удается выяснить входные ворота инфекции. Вероятность диагноза ИЭ повышает наличие в прошлом предрасполагающих заболеваний сердца.

Осмотр и физические методы исследования.

■ Наиболее значимую информацию для диагностики ИЭ дает аускультация нового шума клапанной регургитации.

В зависимости от локализации ИЭ может выслушиваться: систолический шум над верхушкой, проводящийся в подмышку при ИЭ МК; систолический шум в проекции ТК; протодиастоличе-ский и нередко сопутствующий систолический шумы над аортой и по левому краю грудины при ИЭ АК. При остром ИЭ шум регургитации может быть слышен уже на 1-й неделе заболевания, при подостром ИЭ - позднее, как правило, не ранее 2 нед от начала болезни. Шум может отсутствовать при ИЭ ТК или при пристеночном ИЭ. При эндокардите клапанов левых отделов сердца выраженная регургитация проявляется нарастающей инспираторной одышкой, кашлем, ночными приступами удушья с аускультацией влажных хрипов в легких, вплоть до развития отека легких. При выраженной недостаточности АК типично снижение диастолического давления с высоким пульсовым давлением и периферическими симптомами «пульсации» («пляска каротид», симптом Квинке и др.).

■ У 60 - 70% больных ИЭ пальпируется увеличенная мягкая болезненная селезенка. Спленомегалия исчезает при эффективной терапии антибиотиками.

■ При внешнем осмотре часто отмечаются бледность кожи, возможны петехи-альные геморрагии, чаще на голенях, и синяки на конечностях. При осмотре ладоней и стоп могут быть выявлены боезненные узелки Ослера, пятна Жане-вье, подногтевые

кровоизлияния, «барабанные» пальцы, а в переходной складке век - конъюнктивальные кровоизлияния (пятна Лукина).

■ При исследовании нервной системы возможно выявление парезов, параличей, других признаков очагового эмбологен-ного поражения мозга и менингеальных симптомов. Неврологические осложнения наблюдают в 5-19% случаев заболевания.

■ Поражение суставов при ИЭ чаще ограничивается артралгиями, но примерно у 5% больных может наблюдаться припухлость, а в редких случаях гнойного артрита - деформация сустава.

■ При ИЭ ТК у наркоманов в 70-90% случаев выслушиваются влажные хрипы в разных отделах легких, как правило, с обеих сторон, возможна аускультация шума трения плевры. Диагностика ИЭ трудна в связи с полиморфизмом дебютов заболевания, разнообразием клапанной и внесердечной симптоматики и вариабельностью течения и во многом зависит от настороженности в отношении этого угрожающего жизни заболевания у врача-терапевта, к которому первоначально обращается большинство больных ИЭ.

Клинические ситуации, позволяющие заподозрить инфекционный эндокардит

Основные ситуации, позволяющие заподозрить ИЭ.

■ Необъяснимая лихорадка более 1 нед + новый шум регургитации.

■ Необъяснимая лихорадка более 1 нед + впервые появившиеся симптомы СН.

■ Необъяснимая лихорадка более 1 нед + типичные проявления на коже (узелки Ослера, пятна Жаневье) и конъюнктиве (пятна Лукина).

■ Необъяснимая лихорадка + положительная гемокультура (с характерным для ИЭ возбудителем).

■ Необъяснимая лихорадка более 1 нед у больных, относящихся к группе риска ИЭ (пороки сердца, протезы клапанов или других внутрисердечных структур, инъекционные наркоманы).

■ Необъяснимая лихорадка более 1 нед, связанная с недавно выполненными процедурами, способными вызвать бактериемию (интервал между процедурой и появлением лихорадки составляет менее 2 нед).
■ Сепсис неясного происхождения. *Особые ситуации, вызывающие подозрение на ИЭ.*

■ Тромбоэмболии из неустановленного источника.

■ Необъяснимые инсульты или САК у молодых.

■ Множественные абсцессы легких у наркоманов.

■ Периферические абсцессы неясной этиологии (абсцессы почек, селезенки, тел позвонков, эндогенный эндофталь-мит).

■ Необъяснимая лихорадка более 1 нед + впервые возникшие нарушения АВ-и желудочковой проводимости.

■ Протез клапана + новая дисфункция протеза.

Ситуации, требующие рассмотрения ИЭ в дифференциальной диагностике.

■ Необъяснимая лихорадка + острый или быстропрогрессирующий гломерулонефрит.

■ Необъяснимая лихорадка более 1 нед + боль в нижней части спины.

■ Необъяснимая лихорадка + геморрагический васкулит.

Диагностика

Лабораторные и инструментальные исследования

Определяющую информацию для диагностики ИЭ дают трансторакальное ЭхоКГ и микробиологическое исследование крови, которые должны быть сделаны как можно быстрее, если заподозрен ИЭ (желательно не позднее 24 ч после первичного осмотра).

Эхокардиограмма

Диагностическое значение имеет выявление вегетаций, связанных с клапанным или пристеночным эндокардом, особенно при локализации в типичных местах (по траектории потока регурги-тации), или с имплантированным протезным материалом без другого анатомического объяснения; внутрисердеч-ных абсцессов или фистул; новой клапанной регургитации; нового дефекта клапанного протеза. ЧПЭхоКГ имеет большую чувствительность для выявления вегетаций и абсцессов и показано при ИЭ протезированных клапанов, при негативном результате ТТЭ у больных с высокой клинической вероятностью ИЭ. ТТЭ и ЧЭЭ могут давать ложноо-трицательные результаты, если вегетации маленькие или произошел отрыв вегетации с эмболией, поэтому если подозрение на ИЭ остается, через 5-7 дней после первого показано повторное исследование.

Микробиологическое исследование крови

■ Посев крови. Для выявления бактериемии рекомендовано как минимум трижды производить раздельный забор венозной крови в количестве 10 мл с интервалом не менее 30 мин независимо от температуры тела. Если пациент получал непродолжительный курс антибиотиков, рекомендуют делать посев через 3 дня после отмены антибиотиков. При выявлении возбудителя необходимо определить его чувствительность к антибиотикам.

■ Серологические методики и ПЦР-исследования эффективны при диагностике ИЭ, вызванного трудно культивируемыми *Bartonella, Legionella, Chlamydia, Coxiella burnetii* и *Tropheryma.*

Другие лабораторные и инструментальные исследования

■ Общий анализ крови: железодефицит-ная анемия (ЖДА) (у 75-80% больных подострым ИЭ), лейкоцитоз или умеренная лейкопения, сдвиг лейкоцитар-

ной формулы влево, тромбоцитопения

(в 20%), СОЭ выше 30 мм/ч.

■ Биохимический анализ крови: дис-протеинемия с увеличением уровня γ-глобулинов, повышение С-реактивного белка, прокальцитонина. Контроль уровня креатинина, билирубина.

■ Общий анализ мочи изменен примерно у половины больных ИЭ уже при первом исследовании: изолированная гематурия может быть связана с инфарктом почки; сочетание гематурии, умеренной ПУ и эритроцитарных цилиндров в осадке мочи позволяют диагностировать нефритический синдром; у 2-2,5% больных выявляется выраженная ПУ, соответствующая НС.

■ Коагулограмму, исследование иммунного статуса проводят при наличии показаний.

■ ЭКГ: при абсцессах миокарда могут появляться новые нарушения проводимости (АВ-блокада); возможны пароксизмы предсердной тахикардии или ФП. При эмбологенном ИМ - инфарктные изменения ЭКГ.

■ Рентгенография грудной клетки. При ИЭ правых отделов сердца характерны множественные быстро меняющиеся очаговые инфильтраты в обоих легких (с образованием полостей) в результате септических эмболий.
■ УЗИ селезенки и почек (спленомегалия, инфаркт селезенки, инфаркт почки).

■ КТ, МРТ, ПЭТ органов грудной клетки и органов брюшной полости, головного мозга, позвоночника (по показаниям).

■ Колоноскопия при ИЭ, вызванном *S. gallolyticus,* для исключения опухоли или других повреждений слизистой толстой кишки.

Диагностические критерии инфекционного эндокардита

Общепризнаны диагностические критерии ИЭ, разработанные Службой эндокардита Университета Duke в модификации ESC (2015 г.) (табл. 2.85). Диагноз ИЭ достоверен, если при типичной бактериемии доказано характерное поражение эндокарда.

Диагноз вероятного ИЭ на практике часто ставят по кинической картине или факторам риска еще до того, как будут готовы результаты посева крови или пока не доказано вовлечение эндокарда. Больные с ИЭ, «исключенным по недостаточному количеству критериев», нуждаются в дальнейшем наблюдении, так как многие признаки ИЭ могут проявиться позднее.

Таблица 2.85. Диагностические критерии инфекционного эндокардита Duke (в модификации Европейского общества кардиологов, 2015)

Клинические критерии ИЭ *Большие критерии* 1. Положительная гемокультура: • типичные для ИЭ возбудители, выделенные из двух раздельно взятых проб крови: зеленящие стрептококки, *Streptococcus gallolyticus,* НАСЕК-группа, *Staphylococcus aureus;* или внебольничные энтерококки при отсутствии первичного очага, или • соответствующие ИЭ возбудители при соблюдении следующих условий: как минимум два положительных результата исследования проб крови, взятых с интервалом не менее 12 ч, или три положительных результата из трех, или большинство положительных результатов из четырех проб крови и более (интервал между взятием первой и последней пробы должен составлять как минимум 1 ч), или • однократно рост гемокультуры *Coxiella burnetii* или титр IgG к этому микроорганизму >1:800. 2. Доказательства поражения эндокарда: • при ЭхоКГ: свежие вегетации на клапане, или поддерживающих его структурах, или имплантированном материале, или абсцесс, псевдоаневризма, внутрисердечная фистула, перфорация или аневризма створки клапана или новая дисфункция клапанного протеза; • патологическая активность в месте имплантации протеза клапана, выявленная при *ПЭТ/КТ* исследовании с ^{18}F-фтордезоксиглюкозой (только при протезе, имплантированном более 3 мес назад) или однофотонной эмиссионной КТ с радиоактивно меченными лейкоцитами; • явные паравальвулярные повреждения, выявленные при КТ сердца. *Малые критерии* • Предрасположенность: предрасполагающие заболевания сердца или инъекционная наркомания. • Температура тела выше 38 °С. • Сосудистые феномены (включая выявленные только при визуализирующих исследованиях): эмболии крупных артерий, септические инфаркты легкого, инфекционные (микотические) аневризмы, внутримозговые кровоизлияния, геморрагии на переходной складке конъюнктивы, пятна Жаневье. • Иммунологические феномены: гломерулонефрит, узелки Ослера, пятна Рота и ревматоидный фактор (РФ). • Микробиологические данные: положительная гемокультура, которая не соответствует большому критерию, или серологическое подтверждение активной инфекции, обусловленной потенциальным возбудителем ИЭ
Диагноз ИЭ достоверный

А. Патоморфологические признаки (для диагноза достаточно одного признака):

• микроорганизмы, выявленные при бактериологическом или гистологическом исследовании вегета-ций, эмболов или образцов из внутрисердечных абсцессов;

• патологические изменения: вегетации или внутрисердечные абсцессы, подтвержденные гистологическим исследованием, выявившим активный эндокардит.

Б. Клинические критерии

Два больших критерия, или один большой и три малых критерия, или пять малых критериев. Вероятный ИЭ

Один большой и один малый критерий или три малых критерия. Исключенный ИЭ:

• несомненный альтернативный диагноз, объясняющий симптомы болезни, или

• исчезновение симптомов ИЭ на фоне лечения антибиотиками, менее чем за 4 дня, или

• отсутствие патологических подтверждений ИЭ при операции или аутопсии после терапии антибиотиками менее 4 дней, или

• недостаточное количество критериев вероятного ИЭ, перечисленных выше

Дифференциальная диагностика

■ Вероятность ИЭ всегда следует учитывать при дифференциальной диагности-

ке лихорадки неясной этиологии. Недостаточность специфических признаков, особенно при отсутствии предрасполагающего заболевания сердца и позднем появлении шума регургитации, определяет необходимость широкого диагностического поиска: острых и хронических инфекций, туберкулеза, ревматических, иммунологических, лимфопролифера-тивных и злокачественных заболеваний; при этом в пользу инфекционного характера процесса свидетельствует эффект лечения антибиотиками, даже неполный, и наличие входных ворот инфекции.

■ Положительная гемокультура у лихорадящего больного без сердечных проявлений делает вероятным диагноз ИЭ, но до выявления клапанной патологии дифференциальная диагностика проводится с септическими состояниями другой этиологии.

■ Важнейший признак ИЭ - вегетации на клапанах, к прямым признакам ИЭ относят также деструктивные изменения створок и прилежащих тканей сердца. Дифференциальный диагноз при выявлении вегетации должен включать эндокардит Либмана-Сакса при СКВ или АФС, небактериальный тромбоэн-докардит при опухолях и других состояниях, миксоматозное изменение клапанов сердца; разрывы хорд, не связанные с инфекцией; опухоли сердца и некоторые особенности развития клапанов.

■ Неправильная оценка внесердечных симптомов ИЭ, нередко имитирующих заболевания почек, нервной системы, крови, легких, может вести к диагностическим ошибкам, но, с другой стороны, при должной настороженности врача внесердечные проявления могут быть первым ключом к диагнозу ИЭ.

Лечение

Лечение ИЭ направлено на подавление инфекции на эндокарде с помощью этиотропной антибактериальной терапии. Почти половине больных необходимо хирургическое лечение ИЭ (удаление инфицированных тканей, хирургическая коррекция сформировавшегося порока сердца и внеклапанных деструктивных поражений сердца).

Антибактериальная терапия

Основой лечения ИЭ является терапия антибиотиками. Необходимо применять бактерицидные антибиотики, бактери-остатические препараты могут использоваться

только как препараты резерва. Антибиотики не следует назначать до первичного посева крови. Схемы выбора антибиотиков зависят от возбудителя ИЭ, его чувствительности к антибиотикам, локализации эндокардита на естественных клапанах или протезе, наличия у больного аллергии к основным рекомендуемым антибиотикам, и функции почек ИЭ (табл. 2.86-2.88). Антибиотики вводятся внутривенно, рекомендуемая длительность лечения составляет не менее 2-6 нед, подсчет дней курса лечения антибиотиками должен начинаться с первого дня, когда культура крови станет негативной и нормализуется температура.

Таблица 2.86. Лечение антибиотиками стрептококкового инфекционного эндокардита естественных или протезированных клапанов

ИЭ собственных клапанов, высокая чувствительность к пенициллину	*Бензилпенициллин 12-20 млн ЕД/сут в/в 4 нед, или амоксициллин 100-200 мг/кг в/в 4 нед, или цефтриаксон 2 г/сут в/в или в/м 4 нед.* *Аллергия на пенициллин и цефалоспорины: ванкомицин 30 мг/кг/сут (не более 2 г/сут) в/в 4 нед*
Средняя чувствительность к пенициллину или протезированный клапан	*Бензилпенициллин 20-24 млн ЕД/сут в/в, или амоксициллин 100-200 мг/ кг в/в 4 нед, или цефтриаксон 2 г/сут в/в или в/м 4 нед + гентамицин 3 мг/кг/сут (не более 240 мг/сут) в/в или в/м 2 нед. Аллергия на пенициллин и цефалоспорины: ванкомицин 30 мг/кг/сут в/в 4 нед + гентамицин 3 мг/кг/сут (не более 240 мг/сут) в/в или в/м 2 нед*
Устойчивость к пенициллину	См. схему лечения энтерококкового ИЭ

Таблица 2.87. Лечение антибиотиками инфекционного эндокардита, вызванного энтерококками

Энтерококки, чувствительные к ампициллину и гентамицину	*Амоксициллин 200 мг/кг/сут в/в 4-6 нед + гентамицин 3 мг/кг/сут (не более 240 мг) в/в или в/м 2-6 нед, или* *Ампициллин 12 г/сут в/в + цефтриаксон 4 г/сут в/в или в/м 6 нед, или Ампициллин + сульбактам 12 г/сут в/в (или амоксициллин + клавулановая кислота в/в) + гентамицин 2-3 мг/кг/сут в/в или в/м 6 нед. При аллергии на пенициллин: ванкомицин 30 мг/кг/сут (не более 2 г/сут) в/в + гентамицин 2-3 мг/кг/сут в/в или в/м 6 нед*
Устойчивые к ампициллину штаммы	*Ванкомицин 30 мг/кг/сут (не более 2 г/сут) в/в + гентамицин 2-3 мг/кг/сут в/в или в/м 6 нед*
Устойчивые к ван-комицину штаммы, включая малоустойчивые или высокоустойчивые к гента-мицину	*Даптомицин 6-10 мг/кг + гентамицин 2 мг/кг 4-6 нед, или Линезолид 1,2 г/сут в/в не менее 8 нед, или* *Имипенем + циластатин 2 г/сут в/в + ампициллин 12 г/сут в/в не менее 8 нед, или* *Цефтриаксон 2 г/сут в/в и в/м + ампициллин 12 г/сут в/в не менее 8 нед, решение о раннем хирургическом лечении*

Таблица 2.88. Лечение стафилококкового инфекционного эндокардита *(Staph. aureus)*

ИЭ естественного клапана	*Для оксациллинчувствительных штаммов:* *Оксациллин 12 г/сут в/в 4-6 нед ± гентамицин 2-3 мг/кг/сут в/в или в/м первые 3-5 дней.* *При аллергии на пенициллин: ванкомицин 30 мг/кг/сут (не более 2 г/сут) 4-6 нед + гентамицин 2-3 мг/кг/сут в/в или в/м первые 3-5 дней. Для оксациллинрезистентных штаммов:* *Ванкомицин 30 мг/кг/сут в/в 4-6 нед ± гентамицин 2-3 мг/кг/сут в/в или в/м первые 3-5 дней.* *Даптомицин 6-10 мг/кг/сут в/в 4-6 нед ± гентамицин 2 мг/кг в/в 4 нед*
ИЭ протеза клапана	*Для метициллинчувствительных штаммов:* *Оксациллин 12 г/сут в/в 6-8 нед + рифампицин 900-1200 мг/сут в/в или внутрь 6-8 нед + гентамицин 2-3 мг/кг/сут в/в или в/м первые 2 нед. Для резистентных к метициллину штаммов S. aureus и коагулазонегативных стафилококков:*

	Ванкомицин 30 мг/кг/сут в/в + рифампицин 900 мг/сут в/в или внутрь + гентамицин 2-3 мг/кг/сут в/в или в/м все 6-8 нед

При необходимости неотложного начала антибактериальной терапии до получения результатов бактериологических исследований применяются режимы эмпирической терапии, при этом целесообразно ориентироваться на остроту течения заболевания и эпидемиологические ситуации, которые ассоциированы с типичными возбудителями. При остром ИЭ обоснована эмпирическая терапия, ориентированная на высокую вероятность MRSA (метициллинрезистентный золотистый стафилококк); при подостром ИЭ наиболее вероятными возбудителями могут быть стрептококки и энтерококки, возбудители HACEK-группы (табл. 2.89).

Критерии эффективности лечения антибиотиками.

1. Снижение и нормализация температуры при 6-кратной суточной термометрии.

2. Отсутствие прогрессирования клапанной деструкции и увеличения размеров вегетаций по данным ЭхоКГ.

3. Оптимизация показателей анализов крови: исчезновение или уменьшение тяжести анемии, снижение СОЭ, нормализация показателей лейкоцитов,

нормализация количества и функциональной активности тромбоцитов.

4. Клиническое и лабораторное исчезновение (или положительная динамика) иммунокомплексных поражений (гло-мерулонефрит, миокардит, васку-литы).

5. Улучшение общего состояния, прирост массы тела.

При правильно подобранной антибактериальной терапии температура нормализуется в течение 3-7 дней. Риск тромбоэмболий снижается через 2 нед эффективной антибактериальной терапии. Не допустимы немотивированная смена антибиотиков и перерывы в лечении. По завершении курса лечения проводится одномоментная разовая отмена всех антибактериальных средств с последующим наблюдением за состоянием больного, уровнем температуры, показателями крови.
Хирургическое лечение проводится у 40-50% больных ИЭ, может быть неотложным или плановым, включает протезирование клапанов, иногда резекцию веге-таций, при возможности выполняют пластические операции в целях сохранения собственных клапанов пациента (табл. 2.90).

Таблица 2.89. Эмпирическое лечение антибиотиками при инфекционном эндокардите с отрицательной гемокультурой

• Подострый ИЭ естественного клапана - амоксициллин 8-12 г + гентамицин 1 мг/кг в/в. *• Острый ИЭ естественного клапана (без факторов риска Enterobacteriaceae, Pseudomonas) - ванко-мицин 30 мг/кг/сут + гентамицин по 1 мг/кг через 12 ч в/в.* *• Острый ИЭ с факторами риска мультирезистентных Enterobacteriaceae, Pseudomonas* - ванкоми-цин 2 г/сут + меропенем по 2 г через 8 ч в/в.* *• Протезный ИЭ (ранний) с негативной гемокультурой - ванкомицин 2 г + гентамицин 1 мг/кг через 12 ч в/в + рифампицин 300-600 мг через 12 ч в/в*

* Факторы риска: протезы клапанов, ЭКС, катетеры венозные и центральные, мочевые катетеры, недавнее лечение в отделении интенсивной терапии, грамотрицательная бактериемия, нарушения иммунитета.

Таблица 2.90. Показания к хирургическому лечению инфекционного эндокардита

• Прогрессирующая СН (тяжелая острая регургитация, обструкция клапана с отеком легких или шоком, фистула - ранняя операция; тяжелая регургитация без ОСН - плановая операция).

• Неконтролируемая инфекция (абсцесс, аневризма, увеличение вегетаций; персистирующая лихорадка или положительная гемокультура ≥10 дней после начала лечения антибиотиками; грибы или резистентные бактерии) - ранняя операция. • Высокий риск тромбоэмболий: 1 или более эмболических эпизодов в течение первых 2 нед терапии антибиотиками; крупная, более 10 мм, вегетация на передней створке МК, сохранение вегета-ций после эпизода эмболии и увеличение вегетаций в размере, несмотря на соответствующую антимикробную терапию - ранняя операция

Амбулаторное наблюдение больных, перенесших инфекционный эндокардит

После выписки из стационара динамическое наблюдение за пациентом осуществляет кардиолог или терапевт поликлиники. В течение первых 6 мес необходимы ежемесячные осмотры с контролем:

■ возврата инфекции - новая лихорадка, ознобы, другие проявления интоксикации диктуют немедленное обследование, включая не менее 3 серий посевов крови; исключено эмпирическое назначение антибиотиков до выяснения причин лихорадки;

■ проявлений СН - при нарастании недостаточности кровообращения показаны ЭхоКГ и консультация кардиохирурга;

■ проявления побочных токсических эффектов лечения антибиотиками: симптомов ототоксичности, связанных с лечением аминогликозидами; псевдо-мембранозного колита.

В течение всей жизни больным необходимо проводить профилактику ИЭ.

Профилактика

Профилактика ИЭ включает применение антибиотиков для предупреждения инфицирования эндокарда в случае медицинских процедур, во время которых повреждение кожи или слизистых оболочек с большой вероятностью вызывает бактериемию.

Профилактика антибиотиками должна проводиться:
■ у больных с заболеваниями сердца, относящимися к категории высокого риска ИЭ (см. табл. 2.83);

■ при стоматологических процедурах с повреждением СО полости рта, десен и периапикальных тканей зуба (табл. 2.91).

Таблица 2.91. Препараты, рекомендуемые для профилактики инфекционного эндокардита при стоматологических процедурах (2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis)

Ситуация	Антибиотик	Однократная доза за 30-60 мин перед процедурой
Нет аллергии на пеницил-лины	Амоксициллин или ампициллин	2 г внутрь или внутривенно
	Или цефалексин, цефтриаксон	2 г внутривенно 1 г внутривенно
Аллергия на пенициллины	Клиндамицин	600 мг внутрь или внутривенно

Побочные эффекты

Длительная терапия антибиотиками в высоких дозах при ИЭ сопряжена с риском нефротоксических, гепатоток-сических, ототоксических эффектов, развитием псевдомембранозного колита и аллергических реакций.

Прогноз

Причины смерти при ИЭ:

■ прогрессирующая СН, отек легких;

■ тромбоэмболии;

■ септический шок, полиорганная недостаточность;

■ почечная недостаточность.

Литература

1. Инфекционный эндокардит. Кардиология: национальное руководство / Под ред. Е.В. Шляхто. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 800 с.

2. Рекомендации ESC по ведению больных инфекционным эндокардитом 2015 www.scardio.ru (2015 ESC Guidelines for the management of infective endocarditis The Task Force for the Management of Infective Endocarditis of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur Heart J. Advance Access published August 29. 2015. P. 1-54.

3. Infective Endocarditis in Adults: Diagnosis, Antimicrobial Therapy, and Management of Complications A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association // Circulation. 2015. Vol. 132. P. 1-5.

Перикардиты

Перикардиты - воспалительные поражения перикарда различной этиологии, которые могут быть как самостоятельным заболеванием, так и одним из проявлений системных или общих заболеваний. Классические клинические синдромы при воспалении перикарда включают синдромы острого перикардита (ОП), перикардиального выпота, тампонады сердца, КП.

Эпидемиология

Перикардиты наблюдаются редко (до 28 случаев на 100 тыс. населения в год). Заболевание возможно в любом возрасте, заболеваемость выше у молодых людей. Летальность зависит от этиологии, почти все больные вирусным или идиопатическим ОП выздоравливают, тогда как при гнойном перикардите без лечения летальность достигает 100%. Рецидивы отмечаются в 10-30% случаев ОП.

Классификация

■ По этиологии (идиопатические, инфекционные, при системных заболеваниях соединительной ткани и др.).

■ По течению:

- ОП - сохраняющийся до 4-6 нед;

- подострый, или «непрекращающийся», перикардит - сохраняющийся без ремиссии более 4-6 нед, но менее 3 мес;

- рецидивирующий перикардит - рецидив перикардита после перенесенного первого эпизода ОП и отсутствия симптомов в течение не менее 4-6 нед;

- хронический перикардит - сохраняющийся более 3 мес.

■ По клинико-морфологическому синдрому (сухой или фибринозный, экссудативный, экссудативно-констриктивный, адгезивный без констрикции, кон-стриктивный, с кальцинозом перикарда).

Коды МКБ-10

I30.0 Острый неспецифический идиопатический перикардит.

I30.1 Острый инфекционный перикардит (пневмококковый, гнойный, стафилококковый, стрептококковый, вирусный). При необходимости идентифицировать инфекционный агент используют дополнительный код (B95-B97).

I30.8 Другие формы острого перикардита.

I30.9 Острый перикардит неуточненный.

I31.0 Хронический адгезивный перикардит.

I31.1 Хронический констриктивный перикардит.

Этиология

Наиболее часты вирусные ОП (30-50%) и идиопатические - перикардиты без выявленной причины после стандартного обследования, клинически не отличающиеся от вирусных перикардитов (30-40%). Гнойные перикардиты с инфицированием путем прямого распространения при инфекции легких, проникающих повреждениях грудной клетки, поддиаф-рагмальном абсцессе или гематогенным путем при абсцессах миокарда, ИЭ, сепсисе редки (1-8%). Туберкулезные перикардиты в целом тоже редки (4%), но их вероятность выше в группах риска туберкулеза.

Таблица 2.92. Этиологическая классификация перикардитов (Рекомендации по диагностике и лечению болезней перикарда Европейского общества кардиологов, 2015)

А. Инфекционные перикардиты. • *Вирусные (часто):* энтеровирусы (Коксаки В, ЕСНО-вирусы); реже - аденовирусы, вирусы гриппа А и В, вирус эпидемического паротита, *Herpes zoster*, вирус Эпштейна-Барр (ВЭб), ВИЧ, вирусы простого герпеса типа 1, кори, парагриппа типа 2, респираторно-синцитиальный вирус, цитомегаловирус (ЦмВ), вирус гепатита В (HBV), парвовирус В19 и др. • *Бактериальные:* микобактерии туберкулеза (МБТ); редко *Streptococcus pneumoniae* и другие стрептококки, стафилококки, грамотрицательные бактерии; более редкие возбудители - *Legionella, Nocardia, Actinobacillus, Brucella, Rickettsia, Borrelia burgdorferi, Mycoplasma.* • *Грибковые (очень редко): Histoplasma, Aspergillus, Blastomyces, Coccidioidomycosis, Candida.* • *Паразитарные - простейшие и гельминты (очень редко): Entamoeba, Echinococcus, Toxoplasma*
Б. Неинфекционные перикардиты. Аутоиммунные (часто). • Диффузные заболевания соединительной ткани (РА, СКВ, системная склеродермия и др.). • Острая РЛ. • Системные васкулиты (эозинофильный гранулематоз с полиангиитом, аллергический гранулематоз, болезнь Гортона, болезнь Такаясу, синдром Бехчета). • Другие воспалительные заболевания (синдром Шегрена, анкилозирующий спондилоартрит, неспецифический язвенный колит, болезнь Крона, полимиозит, болезнь Уиппла, семейная средиземноморская лихорадка «периодическая болезнь»). • Саркоидоз. Опухолевые. • Вторичные метастатические - часто (чаще всего при раке легкого, раке молочной железы, лимфомах). • Первичные опухоли перикарда и сердца - редко (чаще мезотелиома). Метаболические. • Почечная недостаточность (стадия уремии). • Гипотиреоз. Травматические, включая ятрогенные.

• Ранние (прямая травма - проникающая травма сердца, разрыв или перфорация пищевода, непрямое повреждение - ионизирующее излучение, тупая травма или панкреатит).

• Отсроченные синдромы, связанные с повреждением перикарда: постперикардиотомный синдром (аутоиммунный процесс после хирургических и инструментальных вмешательств на сердце с повреждением эпикарда и перикарда, в том числе после установки кардиостимулятора, РЧА, коронарографии); при ИМ (синдром Дресслера).

Лекарственные (редко):

• лекарственная СКВ (прокаинамид, гидралазин, метилдопа, изониазид); гиперчувствительные реакции с эозинофилией (пенициллины), идиосинкратические реакции или гиперчувствительность - амиодарон, миноксидил, практолол, фенилбутазон, стрептокиназа, тиазиды, стрептомицин, месалазин и др.; кардиотоксическое действие противоопухолевых препаратов (доксорубицин, циклофосфамид и др.); реакции на вакцинацию и другие.

Другие (амилоидоз, расслоение аорты, ЛГ, ХСН, врожденное частичное или полное отсутствие перикарда, токсическое влияние инородных веществ)

При перикардитах с перикардиальным выпотом относительно больше доля онкологических заболеваний (10-25%), заболеваний соединительной ткани (5-15%), ятрогенных случаев (15-20%), остальные случаи связаны с инфекциями или оцениваются как идиопатические (до 50%). Неинфекционные перикардиты, как правило, диагностируют у пациентов с ранее установленными системными воспалительными заболеваниями, после инвазив-ных оперативных вмешательств на сердце или лучевой и химиотерапии опухолей.

Патогенез

Повышение сосудистой проницаемости при воспалении перикарда приводит к экссудации в полость перикарда с отложением фибрина [фибринозный (сухой) перикардит] или перикардиальным выпотом (экссудативный перикардит). Перикардиальный выпот наблюдается в 60% случаев ОП и может быть серозным, серо-фибринозным, геморрагическим, гнойным, гнилостным. Быстрое накопление даже небольшого количества жидкости может вызвать повышение давления в полости перикарда, вследствие этого повышаются конечное диастолическое давление в предсердиях и желудочках, центральное венозное давление. Нарушения кровообращения (венозный застой, падение АД) возникают, когда давление в полости перикарда превышает 50-60 мм вод.ст.

При хроническом констриктивном перикардите фиброзное утолщение и кальци-ноз париетального и, реже, висцерального перикарда препятствуют диастолическому заполнению сердца и уменьшают влияние колебаний внутригрудного давления на заполнение камер сердца. Раннее диасто-лическое заполнение становится быстрым, повышается и уравнивается диастоличе-ское давление во всех камерах, ограничивается поздняя фаза заполнения и уменьшается конечный диастолический объем. Это ведет к хроническому венозному застою и снижению сердечного выброса, компенсаторной задержке натрия и жидкости.

Острый перикардит

Острый перикардит (ОП) - синдром острого воспаления перикарда различной этиологии без перикардиального выпота или с выпотом.

Клиническая картина и диагностика

Диагноз ОП ставится больным с ау-скультацией шума трения перикарда, болью в груди и типичными последовательными изменениями ЭКГ (табл. 2.93). Дальнейшее обследование направлено на оценку наличия перикардиального выпота, нарушений гемодинамики и определение причины болезни.

Таблица 2.93. Диагностические критерии острого перикардита (Рекомендации по диагностике и лечению болезней перикарда Европейского общества кардиологов, 2015)

Синдром перикардита диагностируют при наличии хотя бы 2 из следующих 4 критериев. 1. Перикардиальная боль в груди. 2. Шум трения перикарда. 3. Новая распространенная элевация *ST* или депрессия *PR* на ЭКГ 4. Перикардиальный выпот (новый или нарастающий)
Дополнительные подтверждающие признаки. Повышенный уровень маркеров воспаления (СРБ, СОЭ, лейкоцитоз). Признаки воспаления перикарда по данным КТ МРТ сердца

Жалобы и анамнез больного острым перикардитом

Основной симптом - боль в груди (за грудиной с распространением в шею, левое плечо, руки, трапециевидные мышцы; обычно интенсивная, усиливается при вдохе, в положении лежа, во время глотания или при движении тела, уменьшается в положении сидя прямо или с наклоном вперед, реже боли тупые).

В зависимости от этиологии возможны лихорадка и другие проявления инфекций, системных воспалительных или онкологических заболеваний. Лихорадка выше 38 °С может указывать на гнойный ОП. Ночные поты и значительная потеря веса нередки при туберкулезном перикардите.

Заподозрить *перикардиальный выпот* позволяют жалобы, обусловленные увеличением объема околосердечной сумки, нарушением венозного оттока и снижением сердечного выброса:

■ сердечно-сосудистые - ощущение сдавления, дискомфорта в груди; сердцебиение;

■ дыхательные - упорный сухой кашель, одышка при нагрузке, охриплость;

■ желудочно-кишечные - икота, дисфа-гия, тошнота.

Небольшие или медленно накапливающиеся перикардиальные выпоты часто бессимптомные, и, напротив, быстрое накопление жидкости в перикарде ведет к выраженной клинической картине нарушения кровообращения.

Данные осмотра и физикального обследования больного острым перикардитом

Патогномоничен шум трения перикарда (у 85% больных ОП): шум скребущий, лучше выслушивается над левым нижним краем грудины в пределах абсолютной тупости сердца, не проводится; изменчив во времени, слабее слышен в начале болезни; может сохраняться и при наличии перикардиального выпота; шум трехфазный пресистоло-систоло-диастолический, реже шум двухфазный или монофазный.

Часто тахикардия, ритм обычно правильный. Дыхание поверхностное из-за боли, может появляться одышка.

Данные, указывающие на перикарди-альный выпот.

Сердечно-сосудистая система.

■ Расширение сердечной тупости во все стороны, изменение границ сердца при перемене положения (в положении стоя зона тупости во втором и третьем меж-реберьях сокращается, а в нижних отделах расширяется), совпадение зоны

абсолютной тупости сердца с зоной относительной тупости в нижних отделах; смещение верхушечного толчка вверх и кнутри от левой границы тупости сердца (признак Жардена).

■ Набухание шейных вен, увеличение центрального венозного давления.

■ Тоны сердца ослаблены в нижних левых отделах тупости сердца.

■ Если есть шум трения перикарда, то он лучше слышен в положении лежа в конце выдоха (признак Потена) или при запрокидывании головы назад (признак Герке), при увеличении выпота шум может исчезнуть.

■ Тахикардия (может отсутствовать при гипотиреозе или уремии), акроцианоз. Система органов дыхания.

■ Признак Эварда - тупой перкуторный звук ниже угла левой лопатки, в этом месте дыхание ослаблено. При наклоне вперед тупость под лопаткой исчезает, но появляются незвонкие мелкопузырчатые хрипы (признак Пена). Система органов пищеварения.

■ Живот не участвует в акте дыхания (признак Винтера).

Нераспознанный перикардиальный выпот может привести к быстрому ухудшению состояния и смерти от тампонады сердца.
Лабораторные и инструментальные исследования при остром перикардите

Обязательные методы исследования ЭКГ: изменения ЭКГ - третий главный диагностический признак ОП (у 60-90%). Характерен конкордантный подъем сегмента *ST* в передних и нижних отведениях (кроме отведений aVR и V1), отклонения сегмента *PR* в противоположном направлении по отношению к зубцу *P,* зубцы *T* положительные в отведениях с элевацией *ST.* В динамике сегмент *ST* возвращается к изолинии, зубцы *T* прогрессивно уплощаются и инвертируются, *PR* на изолинии. К исходному состоянию ЭКГ возвращается через 2-4 нед. При перикардиальном выпоте типичны низкий вольтаж ЭКГ, синусовая тахикардия.

Трансторакальная ЭхоКГ - стандарт неинвазивной диагностики перикардиального выпота при подозрении на ОП. Признаком перикардиального выпота является эхо-свободное пространство между висцеральным и париетальным перикардом, большие выпоты имеют толщину более 20 мм, в диастолу полностью окружая сердце. Чреспищеводная ЭхоКГ полезна для характеристики локальных выпотов, утолщения перикарда, опухолевых поражений.

Рентгенографию грудной клетки выполняют, чтобы оценить тень сердца, исключить заболевания легких и средостения, которые могли быть причиной перикардита. При значительном перикар-диальном выпоте (более 300 мл) наблюдаются увеличение размеров и изменение конфигурации тени сердца («тень фляги», шаровидная форма при остром большом выпоте, треугольная форма при длительно существующих выпотах), ослабление пульсации контура тени сердца.

Лабораторные исследования крови (общий анализ, биохимический анализ, тест на ВИЧ-инфекцию).

■ Лейкоцитоз, повышены СОЭ и СРБ - маркеры воспаления.

■ Умеренно повышенный уровень тропо-нина I отмечают у 27-50% больных с вирусным или идиопатическим перикардитом, уровень тропонина нормализуется в течение 1-2 нед, более длительное повышение указывает на миоперикар-дит, что ухудшает прогноз; повышение КФК при ОП наблюдают реже.
■ Оценка функции почек, печени. Креати-нин и мочевина плазмы резко повышены при уремическом ОП.

■ Оценка функции ЩЖ. *Дополнительные лабораторные исследования крови и другие* по клиническим показаниям:

■ посев крови при подозрении на гнойный перикардит;

■ титры антистрептолизина-О (АСЛО) при подозрении на РЛ (у молодых больных);

■ РФ, антинуклеарные антитела (ANA), АТ к ДНК, антинейтрофильные цито-плазматические АТ, при подозрении на системное аутоиммунное заболевание;

■ онкомаркеры при подозрении на онкологическое заболевание;

■ специальные исследования на кардио-тропные вирусы, как правило, не показаны, так как их результаты не изменяют тактику лечения;

■ выполнение диаскин-теста, исследование мокроты на палочки туберкулеза, если болезнь продолжается более недели.

Диагностический перикардиоцентез

показан при больших выпотах или подозрении на гнойный, туберкулезный или опухолевый экссудативный ОП. Перикар-диоцентез не показан, если диагноз может быть установлен без этого исследования или если выпот рассасывается при противовоспалительном лечении.

Противопоказания к перикардиоцен-тезу:

■ расслаивающая аневризма аорты;

■ относительные противопоказания - не-корригированная коагулопатия, антико-агулянтная терапия, тромбоцитопения (менее 50×10^9/л).

Анализ перикардиального выпота должен включать исследование клеточного состава, белка, лактатдегидрогеназы (ЛДГ), аденозиндеаминазы, посев, прямое исследование и ПЦР на МБТ, специальные исследования перикардиальной жидкости в соответствии с клиническими данными (онкомаркеры при подозрении на злокачественное заболевание, ПЦР-анализ на кардиотропные вирусы при подозрении на вирусный перикардит, «молочного» вида выпот исследуют на ТГ).

КТ, МРТ сердца, ПЭТ/КТ позволяют выявить малые и локализованные пери-кардиальные выпоты, утолщение перикарда и объемные образования перикарда или органов грудной клетки, уточнить характер заболевания.
Если выраженная клиническая активность сохраняется в течение 3 нед после начала лечения или тампонада сердца рецидивирует после перикардиоцентеза, при неустановленном этиологическом диагнозе рекомендуют перикардиоскопию, биопсию перикарда с гистологическим и бактериологическим исследованием.

В осложненных или специфических случаях ОП (туберкулезный, гнойный, уремический, опухолевый, при системных заболеваниях) требуется мультидисциплинарный подход, включая консультации кардиолога, кардиохирурга и специалистов (бактериолога, инфекциониста, фтизиатра, нефролога, эндокринолога, онколога, ревматолога).

Дифференциальная диагностика

■ Дифференциальную диагностику проводят с другими заболеваниями, проявляющимися болью за грудиной. В первую очередь исключают такие угрожающие причины боли в сердце, как ИМ, расслоение аорты, легочная эмболия, стенокардия. План дифференциальной диагностики также включает плеврит, синдром Титце, эзофагит, эзофагоспазм, разрыв пищевода, в некоторых случаях острый гастрит и ЯБ желудка, а также *herpes zoster.*

■ Шум трения перикарда дифференцируют с шумом трения плевры (последний исчезает при задержке дыхания).

■ Изменения ЭКГ при ОП трудно дифференцировать от ИМ или синдрома ранней реполяризации. При ИМ элевация *ST* куполообразная, изменения локальные с реципрокной депрессией сегмента *ST,* а не диффузные; характерно формирование патологического *Q* и снижение вольтажа зубца *R,* отрицательные *T* появляются до нормализации *ST,* депрессия *PR* не типична. Важное отличие ОП, в том числе и от синдрома ранней реполяризации - отношение элевации *ST* к амплитуде зубца *T* в отведении V6 более 0,25.

■ При перикардиальном выпоте проводится дифференциальная диагностика с выпотами невоспалительной природы (гипотиреоз, транссудат при СН, НС и др.), гемоперикардом при травмах перикарда.
■ Для диагностики сопутствующего миокардита при ОП имеют значение: необъяснимая слабость и утомляемость при нагрузке, сердцебиение и аритмии, особенно желудочковые, ЭхоКГ-признаки дисфункции миокарда и повышение уровня тропонина и КФК более 2 нед.

■ Дифференциальную диагностику проводят также с опухолями перикарда

(первичные, метастатические; злокачественные, доброкачественные); врожденными заболеваниями перикарда (тотальный или частичный дефект перикарда, дивертикулы, кисты перикарда); паразитарными поражениями перикарда (эхинококк, цистицерк, трихинелла).

Осложнения

■ Тампонада сердца.

■ Рецидивы ОП.

■ Хронический КП в исходе.

Тампонада сердца

Тампонада сердца - угрожающее жизни осложнение перикардиального выпота, возникает, когда давление в полости перикарда становится выше, чем давление в камерах сердца, нарушается их заполнение и падает сердечный выброс. Наибольший риск тампонады сердца наблюдается при кровотечении в полость перикарда (при травме, хирургических вмешательствах, антикоагулянтной терапии, расслаивающей аневризме аорты), остром гнойном или туберкулезном перикардите, больших свежих или быстро нарастающих выпотах. Вирусные и идиопатические перикардиты редко осложняются тампонадой сердца.

При больших выпотах к тампонаде сердца предрасполагают гиповолемия и пароксизмы тахиаритмии.

Клинические симптомы, указывающие на тампонаду сердца или ее угрозу при перикардиальном выпоте

Жалобы больного: приступы резкой слабости со слабым пульсом, появление обмороков, головокружений, страха смерти, усиление одышки.

Данные осмотра и физикального исследования.

Сердечно-сосудистая система:

■ набухание шейных вен; высокое центральное венозное давление (200-300 мм вод.ст., за исключением случаев тампонады при низком давлении у больных с гиповолемией) с сохранением снижения венозного давления на вдохе;

■ артериальная гипотензия (может отсутствовать у больных с ранее наблюдавшейся АГ); триада Бека - артериальная гипотензия, ослабление тонов сердца, расширение яремных вен;

■ парадоксальный пульс - снижение САД более чем на 10 мм рт.ст. при вдохе;

■ нарастающая тахикардия, слабый периферический пульс, выраженный акроцианоз.

Система органов дыхания:

■ одышка или учащенное дыхание при отсутствии хрипов в легких.

Система органов пищеварения:

■ увеличение и болезненность печени, появление асцита.

Общий осмотр:

■ положение больного сидя с наклоном вперед (поза Брейтмана);

■ бледность кожи, холодные конечности;

■ появление отечности лица, отека плеча и руки, больше слева (сдавление безымянной вены), нарастание периферических отеков.

Незаметно развивающаяся тампонада сердца может дебютировать симптомами осложнений, связанных с нарушением кровообращения в органах, - почечной недостаточности, шоковой печени, мезен-териальной ишемии. Тампонада сердца у больного с лихорадкой может быть ошибочно расценена как септический шок.

Техника определения парадоксального пульса

Манжетку нагнетают до давления выше систолического, при медленном спускании воздуха выявляют систолическое давление, при котором первый тон слышен на выдохе и исчезает на вдохе. При дальнейшем снижении давления в манжетке определяют давление, при котором первый тон слышен на всем протяжении цикла дыхания. Разница систолического давления между этими точками более 10 мм рт.ст считается положительным парадоксальным пульсом. Для быстрой клинической ориентации этот признак также может быть исследован путем простой пальпации пульса, который значительно уменьшается во время обычного неглубокого вдоха.

Инструментальные методы диагностики тампонады сердца

ЭКГ: возможны электрическая альтерация (вариабельность вольтажа *QRS,* реже зубцов *T,* вызванная избыточной подвижностью сердца), брадикардия (в поздней стадии).
Рентгенография грудной клетки: увеличение тени сердца с нормальным легочным рисунком.

ЭхоКГ: у больных с клиническими симптомами низкого сердечного выброса и парадоксальным пульсом выявление умеренного или большого «циркулярного» перикардиального выпота подтверждает диагноз тампонады сердца. ЭхоКГ-изменения при тампонаде сердца включают: поздний диастолический коллапс ПП (наиболее чувствительный признак), ранний диастолический коллапс передней свободной стенки ПЖ при выдохе, коллапс ПЖ, продолжающийся более трети диастолы - наиболее специфичный признак (может отсутствовать при гипертрофии ПЖ), «качающееся сердце», дилатацию нижней полой вены, уменьшение коллабирования нижней полой вены на вдохе (менее 50%), компрессию ЛП и ЛЖ, усиление трикуспидального потока и уменьшение митрального потока во время вдоха (при выдохе наоборот) более чем на 25%.

КТ, МРТ и катетеризация сердца (характерно сохранение X-спада и отсутствие Y-спада кривой давления в ПП и системного венозного давления; средне-диастолическое давление в ПЖ повышено без «диастолического западения и плато» и равно давлению в ПП) редко используются для клинической диагностики тампонады сердца, но могут быть полезны для дифференциальной диагностики и количественной оценки гемодинамических нарушений.

Лечение

Цели лечения

При идиопатическом и вирусном перикардите проводится терапия, направленная на уменьшение воспаления и купирование боли. В специфических случаях ОП возможно этиотропное лечение.

Показания к госпитализации

Для определения показаний к госпитализации следует оценить наличие гемо-динамической нестабильности и безопасность амбулаторного лечения в соответствии с риском неблагоприятного прогноза (табл. 2.94).

Большинство больных вирусным и иди-опатическим ОП могут лечиться амбула-торно, так как обычно заболевание доброкачественное с сохранением симптомов менее 2 нед, хорошим ответом на НПВП. Небольшие выпоты рассасываются в течение нескольких недель.

Клинические признаки, позволяющие предполагать перикардит, связанный с другими заболеваниями, а также высокий и умеренный риск неблагоприятного прогноза служат показаниями к госпитализации, а также этиологическому поиску с включением дополнительных исследований. Неотложная госпитализация и лечение в отделении интенсивной терапии необходимы при перикардиальном выпоте с тампонадой сердца.

Больным ОП показаны ограничение физических нагрузок до исчезновения клинических симптомов и нормализации ЭКГ, ЭхоКГ и СРБ и исключение спортивных нагрузок в течение 3 мес.

Таблица 2.94. Факторы риска неблагоприятного прогноза при остром перикардите (Рекомендации по диагностике и лечению болезней перикарда Европейского общества кардиологов, 2015)

Предикторы неблагоприятного прогноза при ОП
Большие: • лихорадка выше 38 °C; • подострое начало болезни; • большой перикардиальный выпот; • тампонада сердца; • отсутствие ответа на НПВП в течение 7 дней
Малые: • миоперикардит; • иммуносупрессия; • связь с травмой; • лечение пероральными антикоагулянтами
• Высокий риск неблагоприятного прогноза определяет наличие хотя бы одного из факторов риска.

• Риск неблагоприятного прогноза считается умеренным, если факторы риска отсутствуют, но наблюдается недостаточный ответ на лечение НПВП.

• Низкий риск неблагоприятного прогноза определяют при отсутствии факторов риска и хорошем ответе на лечение НПВП

Медикаментозное лечение

1. Противовоспалительная и обезболивающая терапия при идиопатическом или вирусном ОП (табл. 2.95).

■ Лечение НПВП приводит к прекращению боли в груди у 85-90% больных ОП в течение нескольких дней. Как препараты первой линии применяются ибу-профен в дозе 600 мг каждые 8 ч в течение 1-2 нед либо до исчезновения боли и выпота или ацетилсалициловая кислота 750-1000 мг каждые 8 ч. При лечении НПВП должна быть предусмотрена защита слизистых оболочек желудочно-кишечного трата. Через 1 нед лечения необходимо оценить эффективность терапии и риск неблагоприятного прогноза. При хорошем эффекте через 2 нед рекомендуются постепенное снижение дозы и отмена НПВП в течение нескольких недель. Если боль сохраняется после 2 нед лечения НПВП, следует поменять НПВП или добавить колхицин[р]. Лечение НПВП не позволяет предотвратить тампонаду, констрикцию или рецидив выпота в последующем.

■ Больным ОП с рецидивирующими или сохраняющимися в течение 2 нед симптомами рекомендуется колхицин[р] (0,5 мг 1 р/день или 2 р/день при массе тела более 70 кг без первой нагрузочной дозы) отдельно или в комбинации с НПВП. По данным рандомизированных исследований, это наиболее эффективное лечение для профилактики рецидивов ОП. При ОП рекомендуется продолжать лечение в течение 3 мес с уменьшением дозировки в 2 раза на последней неделе лечения. При рецидиве ОП лечение колхицином[р] в той же дозе рекомендуется продолжать не менее 6 мес.

■ Хотя лечение ГК не рекомендуется в качестве терапии первой линии, но оно показано больным аутоиммунными ОП и при системных заболеваниях соединительной ткани. При ОП другой этиологии ГК применяются только при непереносимости или неэффективности НПВП и колхицина[р] у больных с плохим общим состоянием при исключении инфекций. Рекомендуется преднизолон в малых дозах (0,2-0,5 мг/кг/сут) до исчезновения симптомов и нормализации СРБ с последующей медленной постепенной отменой в течение нескольких месяцев. Хотя ГК обеспечивают быстрый контроль симптомов, у больных, которые лечились ГК в начале заболевания, чаще наблюдаются рецидивы ОП (в эксперименте - обострение вирусной инфекции). 2. Специфическая терапия при ОП в соответствии с этиологией (табл. 2.96).

Особенности лечения при ОП с перикар-диальным выпотом без угрозы тампонады

сердца:

■ необходимо избегать дегидратации (ошибочное назначение диуретиков может вызвать тампонаду сердца с «низким венозным давлением»);

■ следует избегать применения ББ и других препаратов, подавляющих компенсаторную тахикардию.

Тактика лечения при перикардиальном выпоте с тампонадой сердца.

■ Экстренный перикардиоцентез или пе-рикардиальный дренаж.

■ Восполнение внутрисосудистого объема (малые количества солевых или коллоидных растворов могут способствовать улучшению, особенно при гиповолемии; вазопрессоры малоэффективны).

■ Избегать вентиляции легких при положительном давлении, это уменьшает венозный возврат и сердечный выброс.

Таблица 2.95. Противовоспалительная терапия при остром перикардите

Препарат	Дозы	Продолжительность терапии**
Ацетилсалициловая кислота	750-1000 мг каждые 8 ч	1-2 нед с последующим снижением дозы на 250-500 мг каждые 1-2 нед
Ибупрофен	600 мг каждые 8 ч	1-2 нед с последующим снижением дозы на 200-400 мг каждые 1-2 нед
Колхицин[р]*	0,5 мг 1 раз в день при массе <70 кг или 0,5 мг 2 р/день при массе ≥70 кг	3 мес со снижением дозы в два раза на последней неделе (0,5 мг через день при массе <70 кг или 0,5 мг один раз в день при массе ≥70 кг) либо без снижения дозы на последней неделе

* *Противопоказания к назначению колхицина[р]:* нейтропения, алкоголизм, беременность, пожилой возраст, возраст до 6 лет, гнойные инфекции, заболевания костного мозга, печени, почек, тяжелые заболевания пищеварительного тракта, непереносимость. *Побочные эффекты при лечении колхицином[р]:* тошнота, диарея, синдром мальабсорбции, рвота, повышение печеночных ферментов; периферические невриты, депрессия; тромбоцитопения, нейтропения, лейкопения, апластическая анемия, агранулоцитоз; аллергическая реакция (крапивница, кореподобная сыпь); миопатия; алопеция; азооспермия; преходящее ухудшение функции почек.
****Снижение доз** только при отсутствии клинических проявлений, нормализации ЭКГ, ЭхоКГ уровня СРБ.

Дальнейшее ведение

После перенесенного ОП больные нуждаются в амбулаторном наблюдении кардиолога или терапевта с целью своевременной диагностики рецидива ОП или развития КП.

Лечение и профилактика рецидивов ОП.

Таблица 2.96. Диагностика и лечение в соответствии с этиологией острого перикардита

Этиология	Диагностика	Лечение
Вирусный ОП	Рутинная серологическая диагностика не рекомендуется, за исключением диагностики ВИЧ и гепатита С	Симптоматическое противовоспалительное. У больных с хроническим или рецидивирующим перикардиальным выпотом и подтвержденной вирусной инфекцией возможно специфическое лечение: • цитомегаловирусный перикардит - гипериммуноглобулин; • Коксаки В -интерферон альфа или бета,; • аденовирусный или парвовирусный В19 перимиокардит - иммуноглобулин
Бактериальный ОП	Выявление бактерий в перикар-диальной жидкости (неотложный перикардиоцентез, бактериоскопия, посев, ПЦР)	Экстренный перикардиальный дренаж в комбинации с соответствующей внутривенной АБТ в течение минимум 4 нед. Введение антибиотиков внутриперикардиально. Орошение перикарда урокиназой или стрептокиназой
Туберкулезный ОП	Выявление туберкулезных палочек в перикардиальной жидкости или при биопсии перикарда. Высокие туберкулиновые пробы, диагностика легочного и внелегочно-го туберкулеза	Туберкулостатическая терапия (6 мес) ± преднизолон (1 мг/кг/день) одновременно с антитуберкулезной терапией на 5-7 дней с последующим постепенным снижением дозы и прекращением лечения в течение 6-8 нед (при исключении ВИЧ-инфицирования).

		Перикардэктомия рекомендуется при констриктивном перикардите без улучшения после 4-8 нед антитуберкулезной терапии
ОП при почечной недостаточности	ХБП в стадии С4-5	Гемодиализ и перитонеальный диализ. При тампонаде сердца или больших хронических выпотах, устойчивых к диализу, показан перикардиоцентез. Большие, не рассасывающиеся симптомные выпоты можно лечить ГК после перикардио-центеза. Колхицинᵖ противопоказан
Постперикар-диотомный ОП	Возникает в течение дней или месяцев после повреждения сердца или перикарда	Противовоспалительное лечение (НПВП или колхицинᵖ в течение нескольких недель или месяцев). Больным с ранним послеоперационным перикардиальным выпотом противопоказан варфарин, так как он повышает риск тампонады сердца. Для диагностики формирующегося КП показано ЭхоКГ каждые 6-12 мес после ОП
Опухолевые перикардиты	Подтверждение злокачественной инфильтрации в перикарде (перикардиальная жидкость и биопсия перикарда с цитологией, гистологией, исследованием опухолевых маркеров). Почти у 2/3 больных с документированной злокачественной опухолью перикардиальный выпот вызван оппортунистическими инфекциями или лучевой терапией	Начальное лечение включает терапию тампонады, подтверждение диагноза и системное противоопухолевое лечение. Дальнейшее лечение включает склерозирование перикардиального пространства, введение цитостатиков в перикардиальное пространство, местное облучение и пери-кардэктомию. Перикардиоцентез для облегчения симптомов и установления диагноза. Перикардиальный дренаж рекомендуют всем больным с большим выпотом в связи с высокой частотой рецидива

■ Медикаментозное лечение (колхицинᵖ, НПВП, преднизолон 6 мес и более, в случае неэффективности с частыми рецидивами при ГК-зависимых иммунопатологических формах - азатиоприн или другие иммуносупрессивные препараты).

■ Перикардэктомия или перикардиаль-ное окно показаны только при частых и клинически выраженных рецидивах, устойчивых к медикаментозному лечению. Перед перикардэктомией больные не должны получать ГК в течение нескольких недель.

Прогноз

Идиопатический и вирусный перикардиты обычно имеют самоограниченное благоприятное течение с полным выздоровлением и рассасыванием перикардиального выпота. Гнойный, туберкулезный и опухолевый перикардиты имеют более тяжелое течение с менее благоприятным прогнозом. Риск развития хронического КП: при идиопатическом и вирусном перикардитах - низкий (<1%); при аутоиммунных и опухолевых перикардитах - средний (2-5%) и высокий (20-30%) - при гнойном и туберкулезном перикардите.

Хронические перикардиты

Хронические перикардиты - воспалительные заболевания перикарда продолжительностью более 3 мес, возникающие как первично-хронические процессы или в результате хронизации либо рецидивирующего течения ОП; включают экссудативные, адгезивные, экссудативно-констриктивные и констриктивные формы.

Хронический экссудативный перикардит

Этиология аналогична ОП, но с большей долей туберкулезных, опухолевых и связанных с иммунным воспалением заболеваний. Важно диагностировать потенциально излечимые или требующие специфического этиотропного лечения формы заболевания (туберкулез, аутоиммунные и системные заболевания соединительной ткани). Симптоматическое лечение и показания к перикардиоцентезу и дренированию перикарда такие же, как и при ОП. При частых рецидивах выпота с

тампонадой сердца возможно хирургическое лечение (перикардиотомия, перикардэктомия).

Хронический экссудативно-констриктивный перикардит

Редкий клинический синдром, характеризующийся сочетанием перикарди-ального выпота и констрикции перикарда с сохранением констрикции после удаления выпота. Любая форма хронического перикардиального выпота может организоваться в констриктивно-экссудативное состояние, поэтому этиология отражает этиологию ОП. Механизм констрикции сердца - сдавление висцеральным перикардом. Утолщение перикарда может быть установлено при ЭхоКГ или МРТ сердца. Гемодинамическая характеристика: затяжное повышение конечного диа-столического давления в правом и левом желудочках после удаления перикарди-альной жидкости. Не все случаи экссуда-тивно-констриктивного перикардита прогрессируют до хронического КП. Лечение перикардиоцентезом может быть недостаточным, висцеральная перикардэктомия показана при подтверждении стойкой кон-стрикции висцерального перикарда.

Хронический констриктивный перикардит

КП - отдаленное последствие ОП или хронического перикардита, при котором фиброз и кальциноз перикарда, препятствуя диастолическому заполнению сердца, приводят к повышению центрального венозного давления и снижению сердечного выброса. В тяжелых случаях гемодинамические нарушения может усугублять сопутствующий фиброз миокарда.

Этиология

Перикардиты любой этиологии в исходе могут привести к констрикции сердца. Типичные причины КП.

■ Идиопатические или вирусные (42-49%).

■ Лучевые (9-31%): отдаленные эффекты (через 5-10 лет) облучения средостения и грудной клетки.

■ Постхирургические (11-37%): любые оперативные или инвазивные вмешательства, при которых повреждался перикард.

■ Заболевания соединительной ткани (3-7%): РА, СКВ, системная склеродермия и др.

■ Бактериальные инфекции (3-6%): туберкулез, гнойный перикардит. Редкие причины КП (всего <10%).

■ Опухоли: злокачественное распространение (в основном метастазы рака легкого, молочной железы и лимфома) может проявиться как «панцирное» сердце.

■ Лекарственные: прокаинамид, гидра-лазин (лекарственно-индуцированный люпус-синдром).

■ Травма грудной стенки (тупая и проникающая).

■ Грибковые инфекции у больных с иммунодефицитом *(Aspergillus, Candida* и др.).

■ ИМ (в случае синдрома Дресслера в анамнезе или гемоперикарда после тромболитической терапии).

■ Уремия при хроническом гемодиализе.

■ Асбестоз.

■ Саркоидоз.

■ Наследственный семейный перикардит.

Клиническая картина и диагностика

КП проявляется симптомами, обусловленными повышением венозного давления и снижением сердечного выброса.

Жалобы больного и история заболева-ния:

■ самые частые начальные симптомы - одышка и сердцебиение при нагрузке (не нарастает в положении лежа) и слабость при физическом напряжении; боли в груди редко;
■ увеличение живота, тошнота, рвота, боли в правом подреберье (вследствие нарушения венозного кровообращения в печени, кишечнике), отеки нижних конечностей (появляются позднее асцита); нередко в анамнезе первоначальный ошибочный диагноз криптогенного ЦП.

Данные осмотра и физических методов исследования.

Наиболее характерна триада - высокое венозное давление, асцит, «малое тихое сердце».

Общий осмотр:

■ акроцианоз, цианоз лица, усиливающийся в положении лежа, одутловатость лица, шеи; периферические отеки; отсутствие ортопноэ; в развернутых стадиях может быть потеря мышечной массы, кахексия и желтуха. Сердечно-сосудистая система:

■ набухание шейных вен (обследуют больных в вертикальном положении и лежа), высокое венозное давление, признак Куссмауля (отсутствие снижения системного венозного давления при вдохе), пульсация крупных вен, их диастолическое «втяжение» (признак Фридрейха);

■ «малое тихое сердце»: верхушечный толчок обычно не пальпируется; границы сердечной тупости мало изменены; постоянная тахикардия при нагрузке и в покое; тоны сердца приглушенные, «перикардиальный тон» - дополнительный тон в протодиастоле у половины больных;

■ парадоксальный пульс (редко превышает 10 мм рт.ст., если нет сопутствующего перикардиального), во время глубокого вдоха пульс может исчезать (признак Ригеля);

■ АД нормальное или низкое, снижение пульсового давления в зависимости от стадии болезни.

Система органов пищеварения, дыхания и другие:

■ гепатомегалия с пульсацией печени; спленомегалия (псевдоцирроз Пика), другие симптомы, обусловленные хроническим застоем в печени: асцит, сосудистые звездочки, эритема ладоней, плевральный выпот.

Диагноз КП должен всегда рассматриваться при набухании яремных вен, плевральном выпоте, гепатомегалии, асците, не объяснимых другими причинами. *Инструментальная диагностика КП.*

ЭКГ: может быть нормальной или выявляют низкий вольтаж *QRS,* генерализованную инверсию или уплощение зубцов *T,* расширенный высокий зубец *P* (высокий *P* контрастирует с низким вольтажом *QRS),* ФП, АВ-блокаду, нарушения внутрижелудочковой проводимости.

Рентгенография грудной клетки: небольшое, иногда измененной формы сердце, кальцификация перикарда, «фиксированное» сердце при перемене положения, нередко плевральный выпот или плевральные спайки.

ЭхоКГ: утолщение и кальциноз перикарда, а также непрямые признаки кон-стрикции - увеличение предсердий при нормальном виде и нормальной систолической функции желудочков; парадоксальное «маятникообразное» движение межжелудочковой перегородки в раннюю фазу диастолы - смещение перегородки в сторону ЛЖ при вдохе; диаметр ЛЖ не увеличивается после фазы раннего заполнения; нижняя полая вена и печеночные вены расширены с ограниченными дыхательными колебаниями; ограничение заполнения обоих желудочков, колебания трансмитральной скорости заполнения, связанные с дыханием (более 25%).

Чреспищеводная ЭхоКГ, КТ и МРТ сердца, ПЭТ/КТ показаны при необходимости уточнить наличие, степень и распространенность утолщения и/или кальцификации перикарда, наличие воспаления перикарда, фиброз миокарда. Утолщение перикарда неэквивалентно констриктивной патологии, при сочетании клинических симптомов, эхокардиогра-фических и гемодинамических признаков констрикции сердца нормальная толщина перикарда не исключает КП и необходимость перикардэктомии.

Катетеризация сердца может быть полезной в случае, если неинвазивные методы оказались недостаточно информативными для диагностики КП (при КП сохранен X-спад и выражен Y-спад кривой давления в ПП, регистрируют «диастолическое западение и плато» на кривой давления в ПЖ и/или ЛЖ).

Коронарография показана больным старше 35 лет.

Показания к консультации других специалистов.

■ Кардиохирург (показания к хирургическому лечению).

Дифференциальная диагностика

Включает:

■ РКМП (при саркоидозе, амилоидозе, ге-мохроматозе, эндокардите Леффлера);

■ застойную правожелудочковую СН другой этиологии, включая легочное сердце, инфаркт ПЖ, трикуспидальные пороки;

■ тампонаду сердца;

■ опухоли сердца - миксома ПП, первичные опухоли сердца (лимфома, саркома);

■ экссудативно-констриктивный перикардит;

■ ЦП;

■ синдром нижней полой вены и НС;

■ карциному яичников, которая должна быть рассмотрена у больных с асцитом и отеками.

Лечение

Цели лечения.

■ Хирургическая коррекция констрикции

сердца.

■ Медикаментозная терапия при специфической этиологии КП (туберкулезный КП).

■ Эмпирическая противовоспалительная терапия потенциально обратимой транзиторной констрикции в течение 2-3 мес (при лабораторном или МРТ, ПЭТ/КТ-

подтверждении воспаления перикарда только в случае впервые диагностированной констрикции и отсутствии достоверных доказательств хронического течения) (см. табл. 2.95).

■ Лечение застойной СН. *Консервативное лечение.* Консервативное лечение проводят при незначительной степени констрикции, в период подготовки к операции или неоперабельным больным. *Немедикаментозное лечение:*

■ ограничение нагрузки;

■ ограничение соли и жидкости;

■ ежегодная вакцинация против гриппа;

■ избегание применения лекарственных препаратов, способствующих задержке натрия (НПВП, ГК, препараты лакрицы).

Медикаментозное лечение СН:

■ применять диуретики при отеках и асците (петлевые, калийсберегающие в минимальных эффективных дозах, избегая гиповолемии и артериальной гипотензии);

■ избегать назначения препаратов, подавляющих компенсаторную тахикардию (ББ, сердечные гликозиды, блокаторы медленных кальциевых каналов). Желательно не снижать частоту ритма сердца менее 80-90 в минуту;
■ избегать гипотензии и снижения функции почек при применении ИАПФ или БРА.

Хирургическое лечение.

Перикардэктомия - стандартный метод лечения при постоянной констрикции. Перикардэктомия не показана при слабых проявлениях констрикции, распространенном обызвествлении перикарда или выраженном фиброзе миокарда.

Прогноз

Операционная летальность при пери-кардэктомии при КП достигает 6-12%. Отдаленный прогноз после перикардэктомии зависит от этиологии КП (лучше прогноз при идиопатическом КП).

Литература

1. Заболевания перикарда. Кардиология: национальное руководство / Под ред. Е.В. Шляхто. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 800 с.

2. Рекомендации ESC по диагностике и ведению пациентов с заболеваниями перикарда 2015 www.scardio.ru (ESC Guidelines for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases. The Task Force for the Diagnosis and Management of Pericardial Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) // Eur Heart J Advance Access published August 29. 2015. P. 1-44.

Глава 3. Болезни органов пищеварения

Указатель описаний ЛС

Антибактериальные лекарственные средства

Амоксициллин

Амоксициллин +

клавулановая кислота

Кларитромицин

Тетрациклин

Левофлоксацин

Налидиксовая кислота

Рифабутин

Метронидазол

Тинидазол

Фуразолидон

Висмута трикалия дицитрат

Ципрофлоксацин

Ингибиторы протонной помпы

Омепразол

Лансопразол

Пантопразол

Рабепразол

Эзомепразол

Декслансопразол

Альгинаты

Антациды

Алюминия гидроокись

Магния карбонат

Адсорбенты

Смектит диоктаэдрический

Прокинетики

Метоклопрамид

Домперидон

Итоприд

Тегасерод

Баклофен

Гастропротектор

Ребамипид

Анксиолитики

небензодиазепиновой

структуры

Фабомотизол

Гидроксизин

Этифоксин

Буспирон

Транквилизаторы бензодиазепинового ряда

Медазепам

Оксазепам

Лоразепам

Алпразолам

Клоназепам

Диазепам

Нейролептики

ТиоридазинСульпирид

Антидепрессанты

Тианептин

Пирлиндол

Флуоксетин

Имипрамин

Циталопрам

Пароксетин

Флувоксамин

Пипофезин

Амитриптилин

Антидепрессанты + анксиолитики

*Тандоспирон*ᵖ

*Метанопирон*ᵖ

Препараты, угнетающие моторную функцию кишечника

Лоперамид

Противодиарейное средство

Лиофилизированные Saccharomyces boulardii

Осмотические слабительные средства

Лактулоза Псиллиум Этиленгликоль

Препараты, усиливающие перистальтику кишечника

Тегасерод

Прукалоприд

Пророксан

Бисакодил

Тримебутин

Спазмолитики миотропного действия

Альверина цитрат[р]

Тримебутин

Папаверин

Дротаверин

Бенциклан

Мебеверин

Гимекромон

Препараты, влияющие

на обмен кальция (блокаторы

кальциевых каналов)

Пинаверия бромид

Отилония бромид

Адсорбенты и пеногасители

Симетикон

Смектит диоктаэдрический

Лигнин гидролизный

Ингибиторы фосфодиэстеразы

Пинаверия бромидДротаверин

Глюкокортикоиды

Преднизолон

Метилпреднизолон

Производные дезоксихолевой кислоты

Эссенциальные фосфолипиды

Адеметионин

Урсодезоксихолевая кислота

Производное метионина

АдеметионинМетадоксин

Сульфаниламиды

Ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм][c]

Тетрациклины

Доксициклин[c]

Другие синтетические антибактериальные средства

Фуразолидон[c]
Метронидазол[c]

Язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки

Язвенная болезнь (ЯБ) - гетерогенное хроническое заболевание гастродуоденальной зоны с рецидивирующим клиническим течением, чередованием периодов обострения и ремиссии, морфологически характеризующееся формированием локального язвенного дефекта СО желудка и/или ДПК до подслизистой основы.

Эпидемиология

ЯБ по-прежнему является одним из наиболее распространенных заболеваний органов пищеварения. Ее доля в общей заболеваемости ЖКТ составляет 18%. ЯБ страдают 10% взрослого населения земного шара, более 8% населения России, 1,4% жителей Москвы. Рост заболеваемости отмечается с 18 лет, максимален - в 40 лет. В последнее время растет число ювенильных и старческих язв. ЯБ ДПК встречается в 4 раза чаще ЯБ желудка. Наибольшая частота встречаемости ЯБ ДПК наблюдается у лиц моложе 40 лет. В зрелом возрасте чаще развивается ЯБ желудка. ЯБ, преимущественно ЯБ ДПК, чаще страдают мужчины в сравнении с женщинами (4:1). Среди пациентов с ЯБ желудка соотношение мужчин и женщин приблизительно одинаковое.

Этиология и патогенез

Факторы, предрасполагающие к развитию ЯБ, создают лишь условия для развития заболевания, а не его неизбежность, и реализуются только в сочетании с другими неблагоприятными воздействиями: *наследственно-конституциональные* - увеличение массы париетальных клеток, 0 (I) группа крови, снижение активности α_1-антитрипсина и дефицит α_2-макроглобулина, астенический тип телосложения; *профессиональные* - профессиональные вредности, психоэмоциональные перегрузки, отсутствие режима труда и отдыха; *социальные* - курение, употребление алкоголя, скученность, антисанитария; *алиментарные* - употребление сокогонных продуктов; *хронические заболевания* - ЖКТ, легких, сердечно-сосудистой, гепатобилиарной и эндокринной систем; *хронический стресс.* *Этиология язвообразования: бактерия Helicobacter pylori; ульцерогенные ЛС* - НПВП и стероидные противовоспалительные средства; *хронические заболевания* - гиперпаратиреоз, гастринома, мастоцитоз, болезнь Крона; *критические ситуации* - черепно-мозговые травмы, обширные ожоги, операции трансплантации органов и др. Ведущая роль в развитии ЯБ принадлежит грамотрицательной бактерии - *Helicobacter pylori,* которую выявляют в 95-100% случаев при ЯБ ДПК и 75-85% - при ЯБ желудка. Согласно данным из различных регионов России, 65-92% взрослого населения инфицированы *Helicobacter pylori.* Другие вышеперечисленные факторы способствуют формированию симптоматических (вторичных) язв.

Патогенез. В настоящее время принято считать, что ЯБ развивается вследствие нарушения соотношения между факторами защиты СО желудка, ДПК и факторами

агрессии. В норме они находятся в состоянии равновесия, которое генетически детерминировано и регулируется нейроэндокринной системой. Данная концепция была предложена H. Shay (1968) и получила название «весы Shay» (рис. 3.1). Болезнь возникает тогда, когда факторы агрессии преобладают над факторами защиты СО желудка и ДПК.

Рис. 3.1. Схема, иллюстрирующая равновесие между факторами агрессии и защиты при язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки

Классификация

Общепринятой классификации ЯБ не существует. В практической деятельности возможно использование рабочей классификации, в которой отражены основные характеристики данного заболевания (табл. 3.1).

Пример формулировки диагноза ЯБ в соответствии с классификацией.

Основной: ЯБ ДПК с локализацией в луковице, *Helicobacter pylori* +, средней степени тяжести, стадия обострения.

Таблица 3.1. Классификация язвенной болезни желудка и двенадцатиперстной кишки

По этиологии	
• НР-зависимая форма	• НР-независимая форма
По локализации поражения	
Локализация язв	Отделы желудка и ДПК
Язвы желудка	• кардиального отдела • субкардиального отдела • тела желудка (медиогастральная) • антрального отдела • пилорического канала
Язвы ДПК	• луковицы ДПК

	• постбульбарного отдела
Сочетанные язвы (двойные, множественные)	• желудок и ДПК
Локализация язв	Проекция поражения желудка и ДПК
Язвы желудка	• малой кривизны • большой кривизны
Язвы желудка и ДПК	• передней стенки • задней стенки
По стадии заболевания	
Активная фаза	• обострение • рубцевание (стихающее обострение)
Неактивная фаза	• полная клинико-анатомическая ремиссия
По клиническому течению	
• типичное течение • атипичное течение (бессимптомное, атипичный болевой синдром, безболевая форма)	
По уровню желудочной секреции	
• с повышенной секрецией • с нормальной секрецией • с пониженной секрецией	
По характеру гастродуоденальной моторики:	
• гиперкинетический вариант • гипокинетический вариант • дуоденогастральный рефлюкс	
По характеру течения заболевания	
• впервые выявленная ЯБ • рецидивирующее течение с обострениями: - редкими (<1 раза в 2-3 года) - ежегодными - частыми (>2 раз в год)	
По тяжести течения	
Легкое	• обострения 1 раз в 1-3 года • умеренный болевой синдром, купируется за 4-7 дней • язва неглубокая • в фазе ремиссии трудоспособность сохранена
Среднетяжелое	• обострения 2 раза в год • болевой синдром выражен, купируется в стационаре за 10-14 дней • характерны диспепсические расстройства • язва глубокая, часто кровоточит, развиваются перигастрит и перидуоденит
Тяжелое	• обострения ≥2-3 раз в год • болевой синдром резко выражен, купируется в стационаре >10-14 дней • диспепсические расстройства резко выражены, характерна потеря массы тела • часто развиваются осложнения
По наличию послеязвенных деформаций	
• рубцово-язвенная деформация желудка	

• рубцово-язвенная деформация луковицы ДПК				
По наличию осложнений				
• кровотечение • перфорация • пенетрация • перивисцериты (перигастрит, перидуоденит) • рубцово-язвенный стеноз привратника • малигнизация				
Классификация язв				
Локализация язв	По диаметру			
	малые	средние	большие	гигантские
Желудок	<0,5 см	0,6-1,9 см	2,0-2,9 см	>3,0 см
ДПК	<0,5 см	0,6-0,9 см	1,0-1,9 см	>2,0 см
По глубине поражения от уровня СО				
Поверхностные язвы		Среднетяжелое		
<0,5 см		>0,5 см		
По срокам рубцевания				
Обычные сроки рубцевания		Трудно рубцующиеся язвы		

HP - *Helicobacter pylori.*

Осложнение: Рубцово-язвенная деформация пилоробульбарной зоны без стенозирования.

Код по МКБ-10: K25 - язва желудка; K26 - язва двенадцатиперстной кишки.

Клиническая картина

В течении ЯБ выделяют 2 фазы: *активную* - стадия обострения и стадия стихающего обострения, *неактивную* - стадия ремиссии.

Стадия обострения характеризуется наличием язвенного дефекта, активных воспалительных изменений СО желудка и/или ДПК (реже - дистального отдела пищевода), типичных клинических проявлений заболевания.

В стадии стихающего обострения клинические проявления ЯБ отсутствуют, при эндоскопическом исследовании выявляются свежие «красные рубцы» (грануляционная ткань), активные воспалительные изменения в гастродуоде-нальной СО, постъязвенная деформация стенки.

Стадия ремиссии (клинико-эндоскопи-ческой) - отсутствие клинических и морфологических проявлений заболевания.

Основные синдромы в активную фазу заболевания: *болевой, диспепсический, функциональный, астеноневротический.*

Характеристика абдоминального болевого синдрома при неосложненной ЯБ: суточный ритм и зависимость от приема пищи (табл. 3.2), четкая локализация болевых ощущений (табл. 3.3), вариабельность характера боли, отсутствие иррадиации и тенденции к прогрессированию, цикличность каждого болевого приступа, сезонность рецидивов, стереотипность болевых ощущений и суточного ритма болей при каждом рецидиве заболевания.

Характер боли варьирует от легкого дискомфорта в эпигастральной области до давящей, жгучей, щемящей, сверлящей, режущей, схваткообразной, нестерпимой. Для неосложненной ЯБ характерна цикличность каждого болевого приступа. Боль возникает неоднократно в течение дня и характеризуется постепенным нарастанием ее интенсивности, достижением апогея, а затем - медленным уменьшением, вплоть

до полного исчезновения. Длительность каждого цикла - до 3 ч. Абдоминальный болевой синдром возникает преимущественно осенью и весной. Характерна стереотипность болевых ощущений и суточного ритма боли при каждом рецидиве заболевания. Иррадиация боли при неосложненной ЯБ отсутствует. Ее появление или прогрессирование болевого синдрома свидетельствуют о развитии осложнений, таких как перфорация, пе-нетрация язвы в соседние органы, стеноз, спаечный процесс.

Диспепсический синдром при неослож-ненной ЯБ характеризуется наличием изжоги, иногда мучительной; отрыжки воздухом, кислым, пищей, горечью; тошноты, предшествующей рвоте; рвоты, возникающей спонтанно на высоте болевого приступа, облегчающей или ликвидирующей боль; ситофобии - страха приема пищи.

Функциональный синдром при ЯБ проявляется запором и упорным метеоризмом.

При ЯБ часто наблюдается астенонев-ротический синдром: потливость, чередование покраснения и побледнения кожи лица, выраженный дермографизм, похолодание конечностей, повышенная возбудимость, раздражительность, вспыльчивость.

Возможно атипичное течение ЯБ: отсутствие болевого синдрома - «немые язвы»; наличие изжоги или чувства голода без болевого синдрома; атипичная локализация боли - «радикулитная», «сердечная», «холециститная», «аппендицитная» маски.

Таблица 3.2. Суточный ритм боли и ее связь с приемом пищи при язвах разной локализации

Локализация язвы	Время появления боли
Кардиальный и субкарди-альный отделы желудка	• Через 20 мин после еды - «ранняя боль»
Антральный отдел желудка	• Через 1-1,5 ч после еды - «поздняя боль»
Пилорический канал	• «Поздняя», «ночная», «голодная» боль, может быть не связана с приемом пищи
Луковица ДПК	• Через 1,5 ч после еды («поздняя боль»), часто бывает «ночная», «ранняя утренняя», «голодная» боль
Постбульбарный отдел ДПК	• Через 2-3 ч после еды («голодная боль») или «ночная» боль
Малая кривизна желудка	• Через 1-1,5 ч после еды - «ночная», «голодная» боль

Таблица 3.3. Локализация боли при различном расположении язв

Локализация язвы	Локализация боли
Кардиальный и субкарди-альный отделы желудка	• По средней линии у самого мечевидного отростка и/или за грудиной
Антральный отдел желудка	• В эпигастрии справа от срединной линии
Пилорический канал	
Луковица ДК	
Постбульбарный отдел ДПК	• В верхнем правом квадранте живота
Малая кривизна желудка	• В подложечной области левее срединной линии

Диагностика

Диагностика ЯБ включает обязательные и дополнительные методы исследования.

Обязательные лабораторные и инструментальные исследования: клинический анализ крови (при изменениях - каждые 10 дней), общий анализ мочи, биохимический анализ крови (общий белок + фракции, аминотрансферазы, билирубин, глюкоза, Na, K, Ca, Cl, Fe), группа крови и резус-фактор, анализ кала на скрытую кровь, диагностика инфицирования *Helicobacter pylori,* исследование желудочной секреции методом фракционного зондирования, рентгенологическое исследование желудка и ДК, фиброэзофа-гогастродуоденоскопия (ФЭГДС) с прицельной биопсией и гистологическим исследованием СО.

Дополнительные исследования (по показаниям): определение уровня сывороточного гастрина; УЗИ печени, желчных путей, поджелудочной железы; КТ.

Эндоскопическое исследование является ведущим, наиболее точным и информативным методом диагностики ЯБ. Этот метод позволяет подтвердить наличие язвенного дефекта, уточнить его локализацию, глубину, форму и размер. В процессе эндоскопии проводится прицельная биопсия с последующим гистологическим исследованием полученного материала.

Методы диагностики инфицирования Helicobacter pylori: прямые - морфологический, бактериологический, постановка ПЦР и косвенные - серологический (иммунологический), уреазный дыхательный и экспресс-уреазный (биохимический) тесты. Биологическим материалом для проведения исследований являются: биоптаты СО желудка и/или ДПК, капиллярная кровь, сыворотка крови, кал, слюна, зубной налет и желудочный сок. В зависимости от способа его получения все методы диагностики инфицирования *Helicobacter pylori* подразделяются на инвазивные и неинвазивные, эндоскопические и неэндоскопические. Кроме того, выделяют: первичную диагностику *Helicobacter pylori* и контроль эрадикации. При использовании в терапии больных ЯБ ИПП, антибиотиков, препаратов висмута могут быть получены ложноотрицательные результаты диагностических тестов, поэтому контроль эрадикации *Helicobacter pylori* проводят не ранее чем через месяц после окончания лечения. При неосложненной ЯБ ДПК контроль эрадикации можно не проводить или использовать дыхательный уреазный тест. При осложненной ЯБ и после ваго-томии - обязательная контрольная эндоскопия с прицельной множественной биопсией, при невозможности необходим дыхательный уреазный тест.

Рентгенологическое исследование желудка и ДПК позволяет выявить прямые и косвенные признаки язвы, оценить моторную и эвакуаторную функцию этих органов. Прямой признак язвы - «ниша» на контуре или на рельефе СО. Косвенные признаки язвы - местный циркулярный спазм мышечных волокон на противоположной по отношению к язве стенке желудка в виде «указующего перста», конвергенция складок СО к «нише», рубцово-язвенная деформация желудка и луковицы ДПК, гиперсекреция натощак, нарушения гастродуоденальной моторики.

Дифференциальная диагностика

Прежде всего, необходима дифференциальная диагностика язв ДПК и желудка (табл. 3.4).

Таблица 3.4. Дифференциальная диагностика язв двенадцатиперстной кишки и желудка

Признаки	Дуоденальная язва	Язва желудка
Возраст	До 40 лет	Старше 40 лет
Пол	Мужчины	Мужчины и женщины
Боль	Ночная, голодная	Сразу после еды
Рвота	Не характерна	Может быть
Аппетит	Сохранен, повышен, ситофобия	Возможна анорексия
Вес	Стабилен	Возможно снижение

Кроме того, ЯБ необходимо дифференцировать с *симптоматическими (вторичными) гастродуоденальными язвами:* медикаментозными, «стрессовыми», язвами при синдроме Золлингера-Эллисона, гиперпаратиреозе и других заболеваниях [атеросклероз брюшного отдела аорты и артерий брюшной полости, ЦП, хронический панкреатит (ХП), хроническое неспецифическое заболевание легких (ХНЗЛ), ХБП, СД]. *Медикаментозные язвы* острые, чаще локализуются в желудке, как правило, множественные, сочетаются с эрозиями гастродуоденальной области. Часто осложняются кровотечением, редко - перфорацией в соседние органы. Возможно бессимптомное течение. Характерная особенность медикаментозных язв - быстрое

заживление после отмены ЛС. *«Стрессовые» язвы* формируются при тяжелых черепно-мозговых травмах (Кушинга), обширных и глубоких ожогах (Курлинга), ИМ и шоке, после тяжелых и обширных операций. *Синдром Золлин-гера-Эллисона* развивается при гастрин-продуцирующей опухоли - гастриноме. Характеризуется: гипергастринемией, гиперсекрецией соляной кислоты желудочного сока, множественными рецидивирующими пептическими язвами антрального отдела желудка и ДПК, возможны язвы и стриктуры пищевода. Клинические проявления синдрома Золлингера-Элли-сона: интенсивная эпигастральная боль, не купирующаяся ЛС, упорная изжога и отрыжка кислым, диарея, полифекалия, стеаторея, снижение массы тела. При осмотре больного выявляются: болезненность в эпигастрии при пальпации живота, локальное мышечное напряжение, положительный симптом Менделя. Адекватная противоязвенная терапия безуспешна. В ряде случаев ЯБ дифференцируют с *первично-язвенной формой рака желудка.* При рентгенологическом и эндоскопическом обследованиях данной группы пациентов определяются: язвенный дефект больших размеров неправильной формы с неровными и бугристыми краями, ин-фильтрированность СО желудка вокруг язвы, ригидность стенки желудка в месте изъязвления. Частая локализация - на большой кривизне желудка. При лабораторном обследовании характерно повышение СОЭ. Окончательное заключение о характере изъязвления возможно после гистологического исследования биоптатов. ЯБ также дифференцируют с другими заболеваниями ЖКТ, сердечно-сосудистой системы, бронхолегочной системы, почек, опорно-двигательного аппарата, острым аппендицитом, функциональными гастроэнтерологическими расстройствами.

Лечение

Цели терапии: эрадикация *Helicobacter pylori,* быстрая ликвидация симптомов заболевания, заживление язвы в контрольные сроки, достижение стойкой ремиссии, предупреждение развития осложнений, профилактика обострений.

В лечении ЯБ выделяют *3 этапа: 1-й этап* - терапия в период обострения заболевания или впервые диагностированной ЯБ - направлена на ликвидацию клинических проявлений и ускорение заживления язвенного дефекта; *2-й этап* - терапия в период стихания обострения или реабилитация - направлена на ликвидацию воспалительных проявлений в СО гастродуоденальной зоны; *3-й этап* - терапия в период ремиссии заболевания или противорецидивная терапия - профилактические мероприятия в период стойкой ремиссии.

Основные направления лечения ЯБ в активной фазе: эрадикация Helicobacter pylori, подавление факторов агрессии (устранение кислотопептической агрессии желудочного сока и гастродуоденальной дисмоторики - отказ от курения, употребления кофе, алкоголя, сокогонных продуктов, ульцерогенных ЛС, устранение психосоциальных стрессовых факторов), *стимуляция факторов защиты* (нормализация микроциркуляции в СОЖ и ДК, восстановление слизисто-бикарбонатно-го барьера, улучшение регенераторных процессов, синтез защитных простаглан-динов).

В настоящее время подавляющее число больных ЯБ в активной фазе лечатся в амбулаторно-поликлинических условиях. В активную фазу ЯБ необходимо прежде всего соблюдение режима. Первые 7-14 дней рекомендуется домашний (полупостельный) режим с максимально длительным пребыванием больного в положении лежа на спине - «клинотерапия» (для улучшения регионарного кровообращения и микроциркуляции).

Питание частое, дробное (небольшие порции, до 8 р/сут), механически и химически щадящее. Из пищевого рациона исключают: индивидуально непереносимые продукты, маринованные, копченые, острые, жареные блюда, приправы, пряности,

кофе, алкоголь, газированные напитки. Ограничивают легкоусвояемые углеводы, поваренную соль (10-12 г/сут), овощи и фрукты, содержащие грубую растительную клетчатку. Необходимы животные белки - 110-125 г/сут, витамины, микроэлементы. Через 1-1,5 мес после активной фазы ЯБ рекомендуются тренировочные «зигзаги» - расширение диеты за счет индивидуально хорошо переносимых продуктов. Цель - стандартная диета.

Прочие рекомендации: отказ от приема НПВП, при невозможности отмены - уменьшение дозы препарата, выбор НПВП селективного действия.

Основные группы ЛС, используемые в лечении ЯБ: ЛС, подавляющие хелико-бактерную инфекцию; антисекреторные препараты (блокаторы H^+/K^+-атфазы - ИПП, блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов, М-холинолитики, антагонисты гастриновых рецепторов, антациды и адсорбенты); гастроцитопротекторы (цито-протективные средства, стимулирующие слизеобразование; цитопротекторы, образующие защитную пленку; обволакивающие и вяжущие средства); средства, нормализующие моторно-эвакуаторную функцию; спазмолитики; репаранты; се-

дативные, антидепрессанты, анксиолитики; иммуномодуляторы.

Задачи и основные направления медикаментозной терапии ЯБ в активной фазе:

полная эрадикация *Helicobacter pylori - антимикробная терапия* (табл. 3.5); длительное и максимальное подавление желудочной секреции - *антисекреторная терапия* (табл. 3.6); укрепление защитных возможностей СОЖ и ДПК - *гастропротекторная терапия;* купирование симптомов - *симптоматическая терапия.*

Таблица 3.5. Антибактериальные лекарственные средства

Группы ЛС	Названия лекарственных препаратов
Производные 5-нитроимидазола	Метронидазол, тинидазол
Производные нитрофурана	Фуразолидон, нитрофурантоин
Препараты коллоидного висмута (субцитрат, субсалицилат)	Висмута трикалия дицитрат, бисмофальк[р]
Антибиотики	Амоксициллин (амоксициллин + клавулановая кислота, хели-коцин[р]), кларитромицин, азитромицин, рокситромицин (рени-цин[р]), тетрациклин (имекс[р]), левофлоксацин, рифабутин

Блокаторы гастриновых рецепторов снижают кислотопродукцию париетальными клетками и оказывают местный защитный эффект за счет укрепления слизистого барьера. Не нашли широкого применения.

М-холинолитики уменьшают синтез соляной кислоты и пепсиногенов, оказывают спазмолитическое действие, нормализуют моторно-эвакуаторную функцию желудка. Неселективные М-холинолитики (блокаторы M_1-, M_2-холинорецепторов) характеризуются непродолжительным эффектом, проникают через гематоэнцефалический барьер. Из этой группы ЛС возможно использование препарата хлорозил[р], так как он в 3 раза активнее атропина, а риск развития и выраженность побочных эффектов этой группы (сухость во рту, повышение внутриглазного давления, диплопия, расширение зрачков, уменьшение остроты зрения, затруднение мочеиспускания, тахикардия, расстройство психики) низкие. Селективные М-холинолитики вышеперечисленными побочными эффектами не обладают.

Блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов угнетают базальную, ночную и стимулированную секрецию, обладают цитопротективными свойствами. Недостатки этой группы лекарственных препаратов - блокада лишь одной группы рецепторов, дозозависимость, феномен «рикошета», развитие толерантности.

ИПП быстро купируют симптомы ЯБ, надежно контролируют PH среды в течение суток с первого дня лечения, безопасны при длительном применении. Роль ИПП в лечении ЯБ, ассоциированной с *Helicobacter pylori,* - обеспечение оптимального уровня PH желудочного сока, при котором антибактериальные средства максимально активны в отношении *Helicobacter pylori,* а бактерии максимально восприимчивы к их действию, кроме того, увеличение стабильности и продолжительности действия антибактериальных средств.

Таблица 3.6. Антисекреторные средства

Группы ЛС	Названия лекарственных препаратов
Блокаторы гастриновых рецепторов	Проглумид^р (милид^р)
• М-холинолитики неселективные (бло-каторы M_1-, M_2-холинорецепторов)	Хлорозил^р
• М-холинолитики селективные (блокаторы M_1-холинорецепторов)	Гиосцина бутилбромид (гиосцин^р, спанил^р), пирензепин (телензепин^р)
Блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов	Ранитидин, фамотидин (антодин^р, блокацид^р, гастер^р, ульцеран^р, фамонит^р, пепсид^р, лецедил^р, топцид^р), низа-тидин^р, роксатидин^р
ИПП	Омепразол (оменат^р), лансопразол, пантопразол, рабе-празол, эзомепразол, декслансопразол
• Антациды всасывающиеся	Натрия гидрокарбонат (сода), магния оксид (жженая магнезия), магния карбонат, кальция карбонат (мел осажденный), кальция карбонат + магния карбонат, смесь Бурже (бикарбонат натрия, сернокислый натрий, фосфорнокислый натрий)
• Антациды невсасывающиеся	Алюминия гидроксид (глинозем), алюминия фосфат, алгел-драт + магния гидроксид, алгелдрат + бензокаин + магния гидроксид, алюминия гидроксид-магния карбонат + магния гидроксид, компенсан^р, карбальдрат^р, сималдрат^р, пее-хоо^р, глина белая
• Антациды адсорбирующие	Висмута субнитрат, аира корневища + висмута субнитрат + келлин + крушины ольховидной кора + магния карбонат + натрия гидрокарбонат + рутозид, аира обыкновенного корневища + висмута субнитрат + крушины ольховидной кора + магния карбонат + натрия гидрокарбонат, висмута трикалия дицитрат

Всасывающиеся антациды нейтрализуют соляную кислоту (HCl) в желудке, устраняют мышечный спазм, нормализуют моторно-эвакуаторную функцию.

Недостатки этой группы лекарственных препаратов: короткое действие (5-30 мин), феномен «рикошета», развитие алкалоза при длительном применении.
Особенности *невсасывающихся антацидов:* оказывают симптоматический эффект, могут использоваться при отмене блокаторов H_2-рецепторов гистамина (предупреждение синдрома «рикошета»), длительное применение магний-содержащих анта-цидов может вызвать гипофосфатемию (мышечная слабость, остеопороз, нефро-патия, энцефалопатия), а алюминий-со-держащих - остеопороз и остеомаляцию. Не рекомендуется их назначение во время беременности и лактации. Прием невсасы-вающихся антацидов влияет на скорость абсорбции других ЛС - тетрациклинов, дигоксина, индометацина, антикоагулянтов, прием которых рекомендуют за 2 ч до или через 2 ч после приема антацидов.
Особенности *адсорбирующих антацидов:* для их действия необходима кислая среда, они концентрируются преимущественно в области язв и защищают СОЖ и ДК от прямого действия соляной кислоты, повышают уровень защитных Pg, улучшают качество желудочной слизи, кал окрашивают в черный цвет.

Гастроцитопротекторы способствуют активации синтеза гликопротеинов желудочной слизи, улучшая ее качественный состав, гидрофобность, повышая резистентность СОЖ и ДК: мизопростол (цитотек^р) - синтетический аналог PgE_1, энпростил^р (арбапростил^р, риопростил^р, тимопростил^р и др.) - синтетический

аналог PgE_2, натрия карбеноксолон[р] (биога-строн[р]) - из корня солодки, сукраль-фат - алюминиевая соль сульфатирован-ного дисахарида, смектит диоктаэдриче-ский - глина белая, препараты висмута (висмута трикалия дицитрат, трибимол[р], бизмат[р], биснол[р], пепто-бисмол[р], бисмо-фальк[р] и др.).
Препараты группы метоклопрами-да - «прокинетики» нормализуют мо-торно-эвакуаторную функцию желудка и ДПК: селективные блокаторы допамино-вых рецепторов - домперидон, итоприд - антагонист d_2-допаминовых рецепторов и ингибитор ацетилхолинэстеразы, неселективные блокаторы дофаминовых рецепторов - метоклопрамид.

Спазмолитики миотропного действия: альверин[р], альверина цитрат[р] и симети-кон, тримебутин, папаверин, дротаверин (беспа[р]), бенциклан, мебеверин; спазмо-аналгетики - мебеверин, метамизол натрия + питофенон + фенпивериния бромид, небалган[р], др.

Репаранты способствуют улучшению регенераторных процессов в СОЖ и ДК и заживлению язвенного дефекта: Сол-косерил[♠] Масло облепихи, Калефлон[♠] Гастрофарм[♠]. В настоящее время они используются только при длительно не рубцующихся язвах с частыми рецидивами, преимущественно симптоматических.

Иммуномодуляторы используются в комплексной терапии ЯБ желудка и ДПК при наличии признаков иммунодефицита, алиментарной недостаточности, дистрофии, длительно не рубцующихся медиогастральных язвах: тимуса экстракт, альфа-глутамил-триптофан, левамизол.

Седативные, антидепрессивные ЛС, анксиолитики и др. рекомендуются при астеноневротическом синдроме.

Эрадикационная терапия. Под эра-дикацией *Helicobacter pylori* понимают полное уничтожение как вегетативных (спиралевидных), так и кокковых форм этих микроорганизмов. Показания: ЯБ желудка и ДПК в стадии обострения или ремиссии, осложненная ЯБ (прежде всего при кровотечении), профилактика повторных осложнений. Эрадикационные схемы должны быть хорошо переносимыми, достаточно простыми в использовании и экономически оправданными. Для решения этих вопросов были разработаны международные рекомендации, регламентирующие действия клиницистов при лечении ЯБ - «Маастрихтский консенсус». В схемах эрадикационной терапии используют препараты двух фармакологических групп - *антибактериальные* (2-3 ЛСа) и одно *антисекреторное* средство патогенетического действия. Предпочтительно использование ИПП - рабепразола и эзо-мепразола. У рабепразола выявлены специальные характеристики - собственный антихеликобактерный эффект и стимуляция секреции муцинов в СОЖ, которые обеспечивают дополнительные преимущества при эрадикации *Helicobacter pylori.* Эффективность лечения эзомепразолом в составе эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* превышает эффективность эрадикационных схем с омепра-золом, лансопразолом и пантопразолом.
Выбор антибактериальных препаратов проводится с учетом антибиотикорези-стентности *Helicobacter pylori* в конкретном регионе. Успех терапии ЯБ во многом зависит от выбранной схемы эрадикационной терапии, лекарственных препаратов, доз, кратности и времени приема, конкретных лекарственных форм и продолжительности лечения. Продолжительность всех схем эрадикационной терапии *Helicobacter pylori* должна быть не менее 10 дней.

Общие принципы современной анти-хеликобактерной терапии: основой лечения является использование «тройной» схемы; курс сочетанной антибактериальной терапии ЯБ составляет 10-14 дней (14 дней - предпочтительно); после завершения курса эрадикационной терапии (исключение - неосложненная ЯБ ДПК) необходимо долечивание больных с использованием ИПП; эффект эради-кации *Helicobacter*

pylori оценивают через 4-6 нед после завершения приема антибактериальных препаратов и ИПП, оптимальный метод контроля - дыхательный тест; стандартную эрадикаци-онную терапию следует проводить, применяя различные меры, повышающие ее эффективность.

Терапия первой линии для эрадика-ции Helicobacter pylori - стандартная «тройная» терапия:

ИПП в стандартной дозе 2 р/день*
+ кларитромицин + амоксициллин (метронидазол/тинидазол) Омепразол 20 мг × 2 р/день/лансопра-зол 30 мг × 2 р/день/пантопразол 40 мг × 2 р/день/рабепразол 20 мг × 2 р/день/эзомепразол 20 мг × 2 р/день/декслансопразол 30-60 мг × 1 р/день

+

Кларитромицин 500 мг × 2 р/день

+

Амоксициллин 1000 мг/метронидазол 500 мг/тинидазол 500 мг × 2 р/день.

**ИПП принимают за 30 мин до еды.*

Антибактериальные препараты назначают во время еды.

При высокой резистентности *Helicobacter pylori* к кларитромицину (≥15%) и метро-нидазолу (>40%) может быть использована резервная трехкомпонентная схема эрадикации. При непереносимости препаратов пенициллинового ряда необходима замена амоксициллина в схеме на другое антибактериальное средство.
Резервная «тройная» схема эрадика-ции Helicobacter pylori:

ИПП в стандартной дозе × 2 р/день

+

Амоксициллин 1000 мг × 2 р/день +

Левофлоксацин 500 мг/рифабутин

300 мг × 1 р/день/фуразолидон

200 мг × 2 р/день.

При неэффективности эрадикацион-ной терапии первой линии переходят к терапии 2-й линии - «квадратерапии». Оптимизирует лечение добавление в схему соли висмута, обладающей бактерицидным и цитопротективным действием. Препараты висмута усиливают эффект антибиотиков и препятствуют развитию антибиотикорезистентности.

Терапия второй линии - «квадроте-рапия»:

ИПП в стандартной дозе × 2 р/день

+

Тетрациклин 500 мг × 4 р/день

+

Висмута субсалицилат/субцитрат

120 мг × 4 р/день

+

Метронидазол 500 мг × 3 р/день/фуразолидон 50-150 мг × 4 р/день. В качестве альтернативного варианта вышеуказанной эрадикационной терапии 2-й линии может быть использована ква-дротерапия без препаратов висмута, которая включает: ИПП, амоксициллин, кла-ритромицин и метронидазол (тинидазол). *«Квадротерапия» без висмута: ИПП в стандартной дозе × 2 р/день +*

Амоксициллин 1000 мг × 2 р/день +

Кларитромицин 500 мг × 2 р/день +

Метронидазол 500 мг/тинидазол 500 мг × 2 р/день.

«Квадротерапия» может быть использована и в качестве схемы первой линии при невозможности проведения «тройной терапии» - высокая резистентность *Helicobacter pylori* или непереносимость антибактериальных препаратов, включенных в схему.

Если не удалось достичь успеха после двух адекватных курсов эрадикационной терапии, необходимо провести тесты на чувствительность к антибактериальным препаратам и *терапию третьей линии* - *«спасения»* - использование антибактериальных средств направленного действия.

Терапия третьей линии - терапия «спасения»:
Определение чувствительности к антибактериальным препаратам и терапия антибактериальными ЛС направленного действия.

Мерой, повышающей эффективность эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori* и снижающей риск развития нежелательных явлений, может быть включение в состав схем *комбинированного пробиотика,* содержащего *Bifidobacterium bifidum, B. longum, B. infantis, Lactobacillus rhamnosus* (наиболее распространенные представители нормальной кишечной микрофлоры). Эффективность препарата изучена в отечественных исследованиях, в которых отмечены: улучшение качества жизни, устранение синдрома избыточного бактериального роста (СИБР), предотвращение развития *Clostridium* difficile-ассоциированной инфекции. Положительное влияние на эффективность лечения оказывало применение пробиотика в течение >2 нед. Механизм действия пробиотиков в эрадика-ционных схемах изучается. Предполагают, что пробиотики способствуют блокаде уреазы *Helicobacter pylori,* снижению ее подвижности и адгезии бактерии к желудочным эпителиоцитам.

Включение в состав схем эрадикацион-ной терапии инфекции *Helicobacter pylori гастропротектора* ребамипида (100 мг 3 р/день) также приводит к повышению их эффективности. Ребамипид обеспечивает защиту СОЖ и ДК, стимулируя синтез простагландинов E_2 и ингибируя продукты окислительного стресса, провоспали-тельные цитокины и хемокины. Препарат способствует улучшению кровоснабжения СОЖ, повышает синтез гликопротеинов и бикарбонатов, усиливает пролиферацию эпителиальных клеток желудка. Антихе-ликобактерный эффект ребамипида продолжает изучаться, доказано снижение адгезии *Helicobacter pylori* к эпителиоцитам при его воздействии. Защитные свойства ребамипида позволяют рекомендовать его как для проведения эрадикационной терапии инфекции *Helicobacter pylori,* так и для долечивания. Продолжительность курса постэрадикационной терапии ребамипидом составляет 4-8 нед.
Терапия ЯБ при отсутствии инфицирования Helicobacter pylori: ИПП или

блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов в стандартной дозе 1-2 мес. Предпочтительна терапия ИПП, так как эффективность блокаторов H_2-гистаминовых рецепторов в сравнении с ИПП ниже и возможно развитие побочных эффектов.

Ошибки и необоснованные назначения

Ошибки эрадикации Helicobacter pylori в России: произвольный выбор компонентов в тройной схеме; назначение неэффективных или низкоэффективных тройных схем, двойных схем и монотерапии; отсутствие ИПП и антибиотиков в схемах; включение в схемы H_2-блокаторов; недостаточная продолжительность лечения; включение в схемы антибактериальных препаратов без учета наличия к ним резистентности *Helicobacter pylori,* низкая приверженность пациентов эрадикационной терапии.

Повышение приверженности эрадикационной терапии: индивидуальная работа с каждым пациентом; предоставление больному полной информации о лечении, возможных нежелательных явлениях; контроль за соблюдением назначений врача; предоставление листовок с информацией, дневников приема лекарственных препаратов; телефонный контакт с напоминанием о необходимости соблюдения режима терапии; использование комбинаций препаратов для эрадикации *Helicobacter pylori:* Ланцид Кит♠ (кларитромицин + амоксициллин + лансопра-зол), кларитромицин + омепразол + тини-дазол [набор], Pylera 140 мг/125 мг/125 мг (в одной капсуле - висмут 40 мг в пересчете на оксид висмута + метронидазол 125 мг + тетрациклин 125 мг).

Профилактика обострений

Терапия ЯБ в период ремиссии заболевания. Для профилактики обострений и осложнений ЯБ рекомендуют два вида терапии: непрерывная поддерживающая терапия и терапия по требованию.

Непрерывная поддерживающая терапия ЯБ проводится длительно ИПП в половине стандартной дозы. ИПП следует принимать за 30 мин до завтрака, прием пищи обязателен.
Показания для проведения непрерывной поддерживающей медикаментозной терапии ЯБ: неэффективность эрадика-ционной терапии инфекции *Helicobacter pylori;* частые рецидивы ЯБ (>2 раз в год); «злостные курильщики», больные, злоупотребляющие алкоголем, наркоманы; сочетание ЯБ с заболеваниями, способствующими развитию пептической язвы (гиперпаратиреоз, ЦП, ХП и др.); осложнения ЯБ (в анамнезе кровотечения, перфорация); наличие сопутствующих заболеваний, требующих применения нестероидных, стероидных противовоспалительных препаратов и других ЛС, обладающих ульцерогенным действием; сопутствующая ЯБ ГЭРБ; наличие грубых рубцовых изменений в стенках пораженного органа; больные старше 60 лет с ежегодно рецидивирующим течением ЯБ, несмотря на адекватную курсовую терапию; наличие активного гастродуоденита и *Helicobacter pylori* в СО.

Терапия по требованию рекомендуется при появлении первых симптомов обострения ЯБ. Назначают ИПП в полной стандартной дозе 2-3 дня, а затем - в половине стандартной дозы в течение 2-3 нед.

Показания к применению терапии ЯБ «по требованию»: впервые выявленная ЯБ ДПК; неосложненное течение ЯБ ДК с коротким анамнезом (<4 лет); частота рецидивов дуоденальных язв ≤2 раз в год; наличие при последнем обострении типичного болевого синдрома и доброкачественного язвенного дефекта без грубой деформации стенки пораженного органа; согласие больного активно выполнять рекомендации врача; отсутствие активного гастродуоденита и *Helicobacter pylori* в СОЖ и ДПК.

Немедикаментозная терапия ЯБ в неактивной фазе: режим общий; стандартная диета, дробное питание до 8 р/день;

санаторно-курортное лечение (при отсутствии противопоказаний - осложнения в анамнезе, пилородуоденальный стеноз, подозрение на злокачественный характер

язвы); лечение минеральными водами (маломинерализованные - 2-5 г/л) - «Смирновская», «Славянская», «Боржоми», «Лужанская», «Ессентуки» №4, температура воды 38-40 °С, в дегазированном виде за 1 -1,5 ч до еды 100-200 мл 3 р/д, курс 3-4 нед; фитотерапия.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Под влиянием неблагоприятных факторов, таких как физическое перенапряжение, злоупотребление алкоголем, бесконтрольный прием НПВП и др., возможно развитие осложнений ЯБ: кровотечение, перфорация и пенетрация язвы, развитие перивисцерита, формирование рубцово-язвенного стеноза привратника, малигнизация. У части больных осложнения могут быть первыми клиническими проявлениями заболевания. Явное *язвенное кровотечение* возникает у 10-15% больных, скрытое (выявляемое реакцией Грегер-сена) - при обострении ЯБ. Нередко это первый признак заболевания. Для язвенного кровотечения характерны внезапное исчезновение болевого синдрома (симптом Бергмана), кровавая рвота, дегтеобразный стул, симптомы кровопотери. *Перфорация язвы* встречается у 5-15% больных ЯБ, чаще у мужчин. Предрасполагающие факторы - физическое перенапряжение, прием алкоголя, переедание. Иногда перфорация возникает внезапно, на фоне бессимптомного («немого») течения ЯБ. В клинической картине выделяют три периода: болевой шок, мнимое благополучие, перитонит.
При *пенетрации язвы* появляется упорная боль с иррадиацией, не связанная с приемом пищи. В проекции пенетрации определяется локальная болезненность и возможен воспалительный инфильтрат. Появляются симптомы поражения вовлеченных органов. *Стеноз привратника и ДПК* формируется обычно после рубцевания язв, расположенных в пилорическом канале или начальной части ДПК, и оперативного лечения прободной язвы данной области. В клинической картине пилородуоденального стеноза выделяют три стадии: компенсации, субкомпенсации, декомпенсации. *Перивисцерит* - спаечный процесс, развивающийся между желудком (ДПК) и соседними органами [поджелудочной железой, печенью, желчным пузырем (ЖП)]. Перивисцерит характеризуется болью, усиливающейся после обильной еды, при физических нагрузках и сотрясении тела. Возможны повышение температуры тела и изменения лабораторных показателей - повышение СОЭ. *Малигнизация* является не таким частым осложнением ЯБ, как считалось ранее. За малигнизацию язвы нередко ошибочно принимаются случаи несвоевременно распознанного инфильтративно-язвенно-го рака желудка.

Использование многокомпонентной антихеликобактерной терапии в ряде случаев сопровождается побочными эффектами, связанными с воздействием лекарственных препаратов на печень, обострением имеющихся у больных симптомов гепатобилиарной диспепсии, развитием СИБР и *Clostridium difficile*-ассоциированной инфекции. Наиболее часто встречаемые побочные эффекты: общая слабость, тошнота, изменение вкуса, вздутие, урчание в животе, диарея, зуд в заднем проходе и влагалище, аллергическая сыпь. Как правило, возникновение этих симптомов связывают с применением антибиотиков. Побочные эффекты клари-тромицина - тошнота, диарея, стоматит, глоссит, кандидоз с развитием зуда во влагалище и заднем проходе, увеличение активности ферментов печени и холеста-тический гепатит. Амоксициллин - наиболее популярный антибиотик в эрадика-ционных схемах из-за редкого развития к нему резистентности *Helicobacter pylori.* Вместе с тем амоксициллин часто является причиной аллергических реакций, реже вызывает тошноту, рвоту, еще реже желтуху, транзиторное повышение АСТ, АЛТ, ЩФ - биохимического маркера хо-лестаза. Побочные эффекты солей висмута - тошнота, металлический вкус во рту, учащение стула. Из побочных эффектов препарата омепразол часто наблюдаются ГБ, тошнота, боль в животе, редко - аллергические реакции, слабость, в отдельных случаях - артралгии, нарушение

зрения, повышение активности транса-миназ. У пациентов, перенесших заболевание печени, возможно развитие гепатита с желтухой и нарушением функции печени.

Литература

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Абдул-хаков Р.А., Алексеенко С.А., Дехнич Н.Н., Козлов Р.С., Кляритская И.Л., Курило-вич С.А., Осипенко М.Ф., Симанен-ков В.И., Хлынов И.Б. Лечение инфекции Helicobacter pylori: мейнстрим и новации (Обзор литературы и резолюция Экспертного совета Российской гастроэнтерологической ассоциации, 19 мая 2017 г.) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопрокто-логии. 2017. Т. 27, № 4. С. 4-21.

2. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Дехнич Н.Н., Козлов Р.С., Кляритская И.Л., Корочан-ская Н.В., Курилович С.А., Осипенко М.Ф., Симаненков В.И., Ткачев А.В., Хлынов И.Б., Цуканов В.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции Helicobacter pylori у взрослых // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, коло-проктологии. 2018. Т. 28, № 1. С. 55-70.

3. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Царьков П.В., Королев М.П., Андреев Д.Н., Баранская Е.К., Бурков С.Г., Деринов А.А., Ефе-тов С.К., Лапина Т.Л., Павлов П.В., Пирогов С.С., Ткачев А.В., Трухманов А.С., Федоров Е.Д., Шептулин А.А. Диагностика и лечение язвенной болезни у взрослых (Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества коло-ректальных хирургов и Российского эндоскопического общества). Российский журнал гастроэнтерологии, гепа-тологии, колопроктологии. 2020;30(1): 49-70.https://doi.org/10.22416/1382-4376-2020-30-1-49-70 4. Насонов Е.Л., Ивашкин В.Т., Яхно Н.Н., Мартынов А.И., Арутюнов Г.П., Кара-теев А.Е., Алексеева Л.И., Чичасова Н.В., Евсеев М.А., Кукушкин М.Л., Лила А.М., Ребров А.П., Новикова Д.С., Копен-кин С.С., Абузарова Г.Р., Скоробога-тых К.В., Лапина Т.Л., Попкова Т.В. Проект Национальных клинических рекомендаций (основные положения) Ассоциации ревматологов России, Российской гастроэнтерологической ассоциации, Российского общества по изучению боли «Рациональное использование нестероидных противовоспалительных препаратов» (По результатам совещания группы экспертов, г. Москва, 01.04.2017) // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 27, № 5. С. 69-75.

5. Пиманов С.И., Макаренко Е.В. Рекомендации Маастрихт V/Флорентийского консенсуса по лечению хеликобактерной инфекции // Consilium Medicum. 2017. № 8. С. 8-27.

6. Chey W.D., Leontiadis G.I., Howden C.W., Moss S.F. ACG Clinical Guideline: treatment of Helicobacter pylori infection // Am J Gastroenterol. 2017. Vol. 112, N 2. P. 212-39.

7. Fallone C.A., Chiba N., van Zanten S.V. et al. The Toronto consensus for the treatment of Helicobacter pylori infection in adults // Gastroenterology. 2016. Vol. 151, N 1. P. 51-69.

8. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J. et al. Management of Helicobacter pylori infection - the Maastricht V/ Florence Consensus Report // Gut. 2017. Vol. 66. P. 6-30.

Функциональные гастроинтестинальные расстройства: синдром раздраженной кишки

Функциональные гастроинтестинальные расстройства (ФГИР) - расстройства взаимодействия между головным мозгом и ЖКТ (disorders of gut-brain interaction).

ФГИР в настоящее время очень распространены. Это объясняется особенностями современного образа жизни: стремительный темп, психоэмоциональные нагрузки, нерациональное питание, гиподинамия. ФГИР затрагивают все слои общества, независимо от возраста, пола, расы, вероисповедания и социально-экономического статуса. Прямые затраты (лекарственная терапия, консультации, исследования) и косвенные расходы (нетрудоспособность пациента) на лечение этих расстройств сопоставимы с органическими заболеваниями. ФГИР - одна из частых причин обращения пациентов в лечебно-профилактические учреждения.

Современная классификация ФГИР представлена в табл. 3.7.

ФГИР очень многочисленны и разнообразны, но их объединяют общие *диагностические критерии ФГИР:* связь гастроэнтерологических жалоб с психическими травмами, стрессовыми ситуациями или постоянно существующими травмирующими факторами; отсутствие признаков органического поражения на макроструктурном и гистохимическом уровне; наличие невроза; изменчивость симптомов; отсутствие ночной симптоматики.
Выделяют легкое, среднетяжелое и тяжелое течение ФГИР (табл. 3.8).

Синдром раздраженной кишки

СРК, являющийся одним из представителей группы ФГИР, сравнивают с айсбергом, надводная часть которого - клинические проявления заболевания, а подводная - неведома и продолжает изучаться. Данный диагноз следует ставить с большой осторожностью, так как под маской СРК могут скрываться органические заболевания, в том числе и неопластические. В литературе можно встретить до 70 синонимов данного расстройства: синдром раздраженной толстой кишки, мукозный колит, дискинезия толстой кишки, несчастная толстая кишка, функциональная колопатия, слизистая колика, нестабильная толстая кишка, эмоционально-нервная диарея и прочие, однако в настоящее время общепризнанным и единственным термином является «синдром раздраженной кишки». Впервые этот термин был утвержден в 1988 г. на IX всемирном конгрессе гастроэнтерологов в городе Риме. В результате работы конгресса было дано развернутое определение СРК, разработаны критерии постановки диагноза, впервые предложены «Римские диагностические критерии СРК», которые пересматривались и дополнялись в 1999, 2006, 2016 гг., и, соответственно, появились «Римские критерии диагностики СРК II, III, IV».

Таблица 3.7. Классификация функциональных гастроинтестинальных расстройств

Локализация	Клинический вариант
А. Эзофагеальные расстройства	А1. Функциональная загрудинная боль. А2. Функциональная изжога. А3. Рефлюксная гиперчувствительность. А4. «Ком» в горле. А5. Функциональная дисфагия
В. Гастродуоденальные расстройства	В1. Функциональная диспепсия. В1а. Постпрандиальный дистресс-синдром. В1b. Эпигастральный болевой синдром

	B2. Расстройства отрыгивания. B2a. Чрезмерная супрагастральная отрыжка. B2b. Чрезмерная желудочная отрыжка
	B3. Тошнотные и рвотные расстройства. B3a. Синдром хронической тошноты и рвоты. B3b. Циклический рвотный синдром. B3c. Синдром чрезмерной каннабиноидной рвоты
	B4. Руминационный синдром
C. Кишечные расстройства	C1. Синдром раздраженной кишки (СРК). СРК с преобладанием запора. СРК с преобладанием диареи. СРК смешанного типа. СРК неклассифицируемый. C2. Функциональный запор. C3. Функциональная диарея. C4. Функциональное абдоминальное вздутие/растяжение. C5. Неспецифический функциональный кишечный синдром. C6. Опиоид-индуцированный запор
D. Центрально-опосредованные расстройства гастроинтестинальной боли	D1. Центрально-опосредованный абдоминальный болевой синдром. D2. Наркотический кишечный синдром (опиоид-индуцированная гастроинтестинальная гипералгезия)
E. Расстройства ЖП и сфинктера Одди	E1. Билиарная боль. E1a. Функциональное билиарное пузырное расстройство. E1b. Функциональное расстройство билиарного сфинктера Одди. E2. Функциональное расстройство панкреатического сфинктера Одди
F Аноректальные расстройства	F1. Недержание кала. F2. Функциональная аноректальная боль. F2a. Синдром *m. levatorani.* F2b. Неспецифическая функциональная аноректальная боль. F2c. Прокталгия. F3. Функциональные расстройства дефекации. F3a. Неадекватная дефекационная пропульсия. F3b. Диссинергическая дефекация

Определение («Римские критерии диагностики синдрома раздраженной кишки IV», 2016)

Синдром раздраженной кишки (СРК) - функциональное заболевание, в основе развития которого лежит сенсомоторная дисфункция толстой кишки, проявляющееся на протяжении не менее 6 мес до постановки диагноза рецидивирующим абдоминальным болевым синдромом (как минимум 1 день в неделю за последние 3 мес) в сочетании с двумя или более из следующих признаков: связь с дефекацией (улучшение/ отсутствие облегчения/ухудшение состояния после дефекации), изменение частоты стула и формы кала, метеоризм, мукорея (слизь в кале).

Таблица 3.8. Тяжесть течения функциональных гастроинтестинальных расстройств

Тяжесть течения	Характеристика
Легкое (40% больных)	• Редкие обращения к врачу первичного звена. • Отсутствует психологический дистресс.

	• Преобладают симптомы гастроинтестинальной дисфункции (диспепсия, диарея, запор). • Боль незначительная. • Отсутствует доминирующая психопатологическая симптоматика. • Качество жизни не страдает или изменяется незначительно. • Обычный образ жизни без ограничений. • Немедикаментозная терапия
Среднетяжелое (30-35% больных)	• Наблюдение гастроэнтерологов. • Отмечается психологический дистресс. • Боль умеренной интенсивности. • Наличие психопатологии. • Коморбидность. • Ухудшение качества жизни и повседневной активности. • Всегда необходимо медикаментозное лечение. • Психотерапия (когнитивно-поведенческая терапия, релаксация, гипноз и др.)
Тяжелое (20- 25% больных)	• Частые обращения за консультацией ко многим врачам. • Выраженные и нередко рефрактерные симптомы. • Доминирует психопатологическая симптоматика. • Большое количество диагностических исследований. • Существенное ухудшение качества жизни. • Цель лечения - улучшение качества жизни, а не полное избавление от симптомов. • Обязательная медикаментозная психотерапия. • Мультидисциплинарный подход к ведению больных

Эпидемиология

По данным «Римских критериев IV», СРК - наиболее распространенная патология ЖКТ. Распространенность СРК в мире составляет ≈15% (1 млрд человек). Пик заболеваемости приходится на молодой трудоспособный возраст - 30-40 лет. Женщины страдают СРК в 3 раза чаще мужчин. Доля СРК в общей заболеваемости ЖКТ - 20%. СРК наиболее распространен среди жителей крупных городов и мегаполисов, в сравнении с лицами, проживающими в сельской местности. Обращаемость за медицинской помощью больных СРК составляет 10% и зависит от социального и культурного развития страны, в которой проживает пациент. В развитых странах обращаемость в 10 раз выше, чем в развивающихся, и доля женщин среди обращающихся в 3 раза больше, чем мужчин. Медико-социальное значение этого заболевания заключается не только в его высокой распространенности, но и в снижении качества жизни, физической и профессиональной активности больных СРК. Всех больных СРК принято делить на две группы: «пациенты» (среднетяжелое или тяжелое течение ФГИР) и «не пациенты» (легкое течение ФГИР).

«Не пациенты» («no consulters») к врачам не обращаются, хорошо приспосабливаются к симптомам СРК, самостоятельно справляются с «деликатными симптомами» заболевания, качество жизни и трудоспособность этих больных не нарушены.

«Пациенты» («consulters») длительно и тяжело болеют, часто обращаются за медицинской помощью, многократно госпитализируются и обследуются, подвергаются инвазивным диагностическим процедурам и ненужным хирургическим вмешательствам, имеют отягощенный психосоциальный анамнез и сопутствующую психопатологию, их качество жизни и трудоспособность значительно нарушены.

Этиология и патогенез

СРК - мультифакторное функциональное расстройство, этиология и патогенез которого по-прежнему изучаются. В настоящее время в развитии заболевания общепризнана роль двух факторов: наследственная предрасположенность и психоэмоциональный стресс или хроническое переутомление, провоцирующие развитие висцеральной гипералгезии и нарушение пропульсивной моторики толстой кишки. Ось «головной мозг-кишечник» посредством нейроиммуноэндокрин-ных медиаторов контролирует и координирует функции, местные адаптивные реакции кишечника к различным стрессовым факторам, реализует связь эмоциональных и когнитивных центров мозга с кишечными механизмами. Одновременно существует обратная связь «кишечник- головной мозг» - висцеротопические афферентные воздействия воспринимаются головным мозгом и оказывают влияние на ощущение боли, настроение и поведение человека. Все процессы, протекающие в кишечнике (моторика, секреция, всасывание, микроциркуляция, местная иммунная защита, пролиферация клеток и др.), контролируются этой разнонаправленной осью. Таким образом, патофизиологическую основу СРК составляют патологическая активность данной системы и нарушения функциональных связей между ее структурами, которые могут быть спровоцированы у генетически детерминированных лиц стрессом и хроническим переутомлением (рис. 3.2).

Рис. 3.2. Схема патогенеза синдрома раздраженной кишки

При диагностике и терапии больного СРК необходимо учитывать наличие других факторов, нарушающих сенсорную и моторную функции толстой кишки: дефицит растительной клетчатки в рационе питания, пищевые раздражители, несоблюдение режима питания, несоблюдение режима и правил дефекации, длительный прием слабительных препаратов/антибиотиков, изменение гормонального фона, перенесенные острые инфекционные заболевания кишечника, физическая травма брюшного отдела, заболевания пояснич-но-крестцового отдела позвоночника, гиподинамия.

Классификация («Римские критерии диагностики синдрома раздраженной кишки IV», 2016)

Классификация СРК основана на преобладающей характеристике кала до применения антидиарейных или слабительных ЛС:

■ СРК с преобладанием запора (СРК-С) - частота твердого/комковатого кала >25% кишечного транзита, а мягкого/ водянистого <25%;

■ СРК с преобладанием диареи (СРК-D) - частота мягкого/водянистого кала >25% кишечного транзита, а твердого/комковатого <25%;

■ СРК смешанного типа (СРК-М) - частота твердого/комковатого и мягкого/ водянистого кала >25% кишечного транзита;

■ неклассифицируемый вариант (СРК-U, перемежающийся, альтернирующий) - имеющиеся расстройства консистенции стула недостаточны для применения критериев первых трех вариантов СРК. Помогает врачу в оценке консистенции испражнений и определении варианта СРК «Бристольская шкала кала» (рис. 3.3).

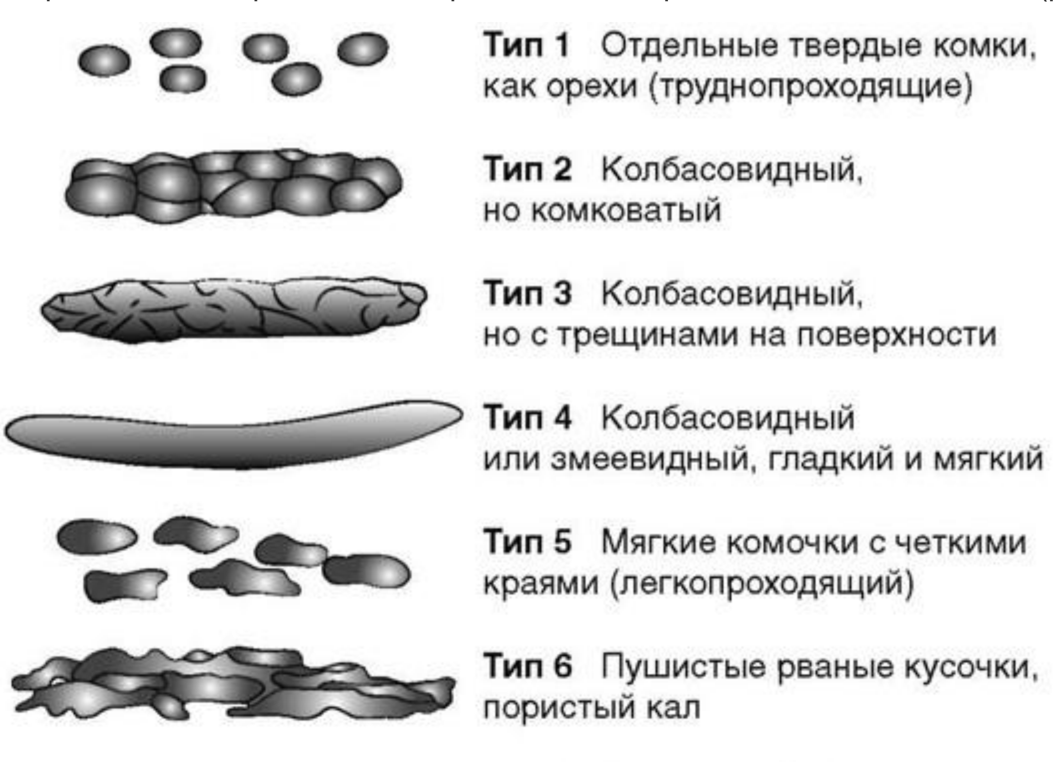


Рис. 3.3. Бристольская шкала кала

Диагностика и клиническая картина

В диагностике СРК большое внимание уделяется *беседе* врача с пациентом (длительной, неторопливой, в обстановке полного взаимного доверия), в процессе которой необходимо обратить внимание на возраст (ФГИР страдают лица молодого возраста) и пол больного (СРК чаще выявляется у женщин); наличие признаков тревожных и депрессивных состояний (повышенная агрессивность, ипохондрия, эмоциональная лабильность, кардио- и канцерофобия, беспокойство по мелочам, нетерпеливость, взрывчатость, раздражительность); огромное количество разнообразных, образно и эмоционально окрашенных жалоб.

Жалобы больного СРК можно разделить на 3 группы. *I группа жалоб* (желудочно-кишечные симптомы СРК): основные - метеоризм, боль в животе, запор, диарея, чередование запора и диареи, слизь в кале, чувство неполного опорожнения

кишечника; сопутствующие - тенезмы, императивные позывы, дополнительные усилия при дефекации, горечь и сухость во рту, боль и ощущение переполнения, вздутия в эпигастрии, тошнота, изжога, отрыжка, чувство раннего насыщения. *II группа жалоб* (внекишечные симптомы СРК) - отражение психоневрологических расстройств (депрессия, тревожный синдром, фобия, истерия, панические атаки, ипохондрия, синдром соматизации): головокружение, ГБ, боль в груди, обмороки, слабость, утомляемость, трудность засыпания, нарушение сна, ощущение напряженности, приступы нехватки воздуха, сердцебиение, потливость, повышение температуры тела до субфебрильных цифр, ком в горле, невозможность вдохнуть полной грудью и прочие. *III группа жалоб* (внекишечные симптомы СРК) - прочие: боль в спине, бедрах, в области прямой кишки, внизу живота, учащенное мочеиспускание, никтурия, дисменорея и сексуальные расстройства. Часть жалоб больного СРК обусловлена «синдромом перекреста функциональных нарушений» («overlap syndrome») - наличие у пациента одновременно нескольких функциональных нарушений. Например, боль и ощущение переполнения, вздутия в эпигастрии, тошнота, изжога, отрыжка, чувство раннего насыщения наблюдаются при сочетании СРК с функциональной диспепсией (постпрандиальный дистресс-синдром и синдром боли в эпигастрии); учащенное мочеиспускание, никтурия - при сопутствующей СРК функциональной патологии мочевого пузыря.

При диагностике СРК, определении клинического варианта заболевания необходимо оценивать наличие и проявления абдоминального болевого синдрома, изменений частоты дефекации и консистенции каловых масс, метеоризма (табл. 3.9-3.12).

Таблица 3.9. Характеристика абдоминального болевого синдрома

Боль	Характеристика
Тип боли	• Спастическая/дистензионная
Локализация	• Мезогастрий. • Вокруг пупка. • Подвздошные области. • Наиболее типичная - левый нижний квадрант живота (проекция сигмовидной кишки)
Характер	• Постоянная. • Схваткообразная по типу колик. • Ноющая. • Тупая. • Жгучая
Интенсивность	• Легкий дискомфорт. • Нестерпимая
Время появления	• Утром. • В течение дня. • Во время сна боль отсутствует!
Причина возникновения	• Погрешность в диете. • Изменение образа жизни. • Перемена места проживания. • Хроническое переутомление. • Стресс
Ослабляет боль	• Дефекация. • Отхождение газов

Усиливает боль	• Прием пищи. • Позывы на дефекацию. • Стресс. • Переутомление. • У женщин - *menses*
Иррадиация	• Не иррадиирует
Часто сопровождает боль	• Вздутие живота. • Внезапные неоднократные позывы на дефекацию. • Чувство неполного опорожнения кишечника после дефекации

Таблица 3.10. Изменение частоты дефекации и консистенции каловых масс (диарея)

Диарея	Характеристика
Вариант диареи	• Гипер-/гипокинетический
Частота дефекации	• 4-6 раз в день
Характеристика кала	• Кашицеобразная консистенция. • Необильный
Примеси/включения	• Слизь. • Остатки непереваренной пищи
Время появления	• Утром. • В течение дня. • Во время сна диарея отсутствует!
Частое проявление	• «Синдром утреннего натиска»/«синдром утренней бури»: неоднократная дефекация, преимущественно в утренние часы после завтрака, с небольшими интервалами, в течение короткого времени, каждая последующая порция кала жиже предыдущей

Таблица 3.11. Изменение частоты дефекации и консистенции каловых масс (запор)

Запор	Характеристика
Частота дефекации	• Реже 3 раз в неделю
Характеристика кала	• Сухой. • Плотной консистенции. • Фрагментированный - «овечий кал», «орешки». • Лентовидный - «карандаш», «колбасовидный». • Первая порция кала плотная, затем кал разжиженный, вплоть до водянистого - «пробкообразный»
Примесь	• Большое количество плотной слизи, окутывающей каловые массы
Возможны	• Напряжение во время дефекации. • Чувство неполного опорожнения кишечника после дефекации. • Императивные позывы на дефекацию
Всегда сопутствует	• Синдром «функциональной диспепсии»: чувство переполнения в эпигастральной области, плохой вкус во рту, тошнота, отрыжка воздухом

Таблица 3.12. Характеристика метеоризма при синдроме раздраженной кишки

Метеоризм	Характеристика
Проявления	• Повышенное газообразование и газоотделение. • Вздутие живота. • Урчание и ощущение распирания в животе
Очень часто сопутствует	• Боль в животе
Возникает	• Сразу после еды одновременно с появлением боли
Нарастает	• К вечеру и перед дефекацией
Уменьшается	• После дефекации и отхождения газов

Характер	• Упорный. • Диффузный. • Локальный

Проявлениями *локального метеоризма* являются синдромы: «селезеночного изгиба», «печеночного изгиба», «слепой кишки». Синдром «селезеночного изгиба» при СРК встречается достаточно часто. Больные жалуются на дискомфорт, распирание в левом верхнем квадранте живота, боль в левой половине грудной клетки, сердцебиение, ощущение нехватки воздуха, сопровождающиеся чувством страха. Жалобы появляются и усиливаются после обильной еды, при задержке стула и волнительных ситуациях, ослабевают - после дефекации и отхождения газов. При осмотре выявляются вздутие живота и выраженный тимпанит в левом подреберье, при рентгенографии - скопление газа в области селезеночного изгиба толстой кишки. Синдром «печеночного изгиба» характеризуется наличием чувства распирания, давления, боли в правом подреберье, иррадиирующей в правое плечо и правую половину грудной клетки. Синдром «слепой кишки» - боль, ощущение распирания и тяжести в правой подвздошной области, при пальпации живота - болезненность в области слепой кишки. Интенсивность боли может постепенно увеличиваться, но не достигает выраженности боли при остром аппендиците.

В диагностике СРК большую роль играет оценка *данных анамнеза:* длительность клинических проявлений заболевания, изменчивость симптомов, отсутствие прогрессирования, выявление подобных симптомов у ближайших родственников больного и связи их возникновения с предшествующей психоэмоциональной нагрузкой, обстановка дома и на работе, отношение больного к той или иной проблеме, характер питания, соблюдение режима и правил дефекации, частота использования очистительных клизм, сопутствующая медикаментозная терапия, перенесенные ранее и сопутствующие заболевания, наличие других функциональных расстройств (ФГИР, функциональные расстройства мочевого пузыря и ЦНС, синдромы хронической усталости, хронической боли в спине, хронической тазовой и ГБ), при опросе женщин - возможные беременность, климакс, дисменорея, образ жизни больного - активный или гиподинамия.

При осмотре больного СРК: состояние удовлетворительное, вес - стабильный, увеличение живота в объеме (при метеоризме), напряжение передней брюшной стенки, разлитая пальпаторная чувствительность, появление боли при легкой пальпации передней брюшной стенки, болезненность по ходу всех отделов толстой кишки или локальная болезненность в левом нижнем квадранте живота, сигмовидная кишка - спазмированная, плотная («симптом подвздошного шнура»), слепая кишка - вздутая и урчащая.

Обязательные лабораторные и инструментальные исследования и ожидаемые результаты:

■ клинический анализ крови - норма;

■ общий анализ мочи - норма;

■ БАК (общий билирубин, АСТ, АЛТ, ЩФ, К, Na, Ca, протеинограмма, гормоны ЩЖ) - норма;

■ копрограмма - избыточное содержание слизи;

■ анализ кала на кишечные патогены (ши-геллез, сальмонеллез, иерсиниоз), яйца глистов и паразитов, трижды - норма;

■ анализ кала на биоценоз - без особенностей;

■ анализ кала на скрытую кровь - без особенностей;

■ пальцевое исследование ПК - болезненное;

■ ректороманоскопия, сигмоскопия - спазм сигмы;

■ ирригоскопия - признаки изменения тонуса толстой кишки, ее моторной и эвакуаторной функций;

■ УЗИ органов брюшной полости и малого таза - без особенностей;

■ ЭКГ - без особенностей;

■ ФЭГДС - без особенностей;

■ колоноскопия с биопсией - боль при инсуффляции воздуха, значительное количество слизи в просвете толстой кишки, возможна слабая гиперемия СО толстой кишки, утолщение или сглаженность складок ее стенки; изменения имеют обратимый характер;

■ гистологическое исследование - СО толстой кишки не изменена.

Дополнительные лабораторные и инструментальные исследования (высокоинформативные методы):

■ исследование на маркеры вирусов гепатита - HB_sAg (поверхностный антиген ГВ), анти-HCV [АТ к вирусу гепатита С (HCV)];
■ исследование бактериальной флоры тонкой кишки;

■ радиоизотопное исследование транзита;

■ КТ;

■ ангиография;

■ лапароскопия;

■ лактозотолерантный тест;

■ серийная энтерография;

■ интестинальная манометрия;

■ баллонно-дилатационный тест.

Все пациенты должны быть проконсультированы у специалистов: *инфекциониста, психотерапевта, невролога, психиатра, онколога, гинеколога.*

Дифференциальная диагностика

СРК является диагнозом исключения и может быть поставлен только после исключения органических заболеваний, в клинической картине которых присутствуют симптомы СРК [колоректальный рак, полипоз кишечника, дивертикулез кишечника, болезнь Крона, неспецифический язвенный колит, кишечные инфекции, синдром мальабсорбции, синдром короткой тонкой кишки, туберкулез кишечника, ишемическая энтеро-патия, псевдомембранозный колит, аппендицит, ГЭРБ, хронический гастрит (ХГ), ЯБ желудка и ДК, ХП, дискинезия желчевыводящих путей (ДЖВП), хронический холецистит, нейроэндокрин-ные опухоли ЖКТ - гастринома, кар-циноид, лактазная и дисахаридазная недостаточность, эндометриоз, фиброма матки, опухоли и кисты яичников, пластический рубцовый пельвиопери-тонит, заболевания ЩЖ, СД с энтеро-патией, психические заболевания - маниакально-депрессивный синдром, шизофрения, паранойя, проктоанальная патология и многие другие], а также факторов, нарушающих сенсорную и моторную функции толстой кишки, и других ФГИР.

В диагностике СРК большую роль играют *«симптомы тревоги» («red flags»):*

■ появление первых симптомов СРК в пожилом и старческом возрасте;

■ прогрессирующее течение заболевания;

■ немотивированная потеря массы тела;

■ постоянная интенсивная боль в животе как единственный и ведущий симптом поражения ЖКТ;

■ рак толстой кишки у родственников;
■ отклонения в статусе;

■ фебрильная лихорадка;

■ возникновение боли и кишечных расстройств в ночное время;

■ примесь крови в кале (гематохезия);

■ полифекалия, стеаторея;

■ изменения лабораторных показателей. *Выявление одного из «симптомов тревоги» полностью исключает диагноз СРК.*

В диагностике СРК выделяют 6 этапов: 1-й этап - постановка предварительного диагноза; 2-й этап - выявление доминирующего симптома и определение клинического варианта СРК; 3-й этап - обследование; 4-й этап - исключение «симптомов тревоги» и проведение дифференциальной диагностики; 5-й этап - первичный курс лечения (6-8 нед), по завершении которого и наличии эффекта выставляется окончательный диагноз; при отсутствии эффекта переходят к 6-му этапу - дополнительное обследование и пересмотр диагноза.

Лечение

Общие принципы терапии СРК:

■ *цели* - воздействие на психоэмоциональную сферу, купирование абдоминального болевого синдрома, коррекция нарушенных функций кишечника;

■ *задачи* - выздоровление или перевод больного СРК из группы «пациентов» в группу «не пациентов»;

■ *ключевые черты* - обучение пациента, использование лекарственных препаратов в соответствии с симптоматикой;

■ *этапы* - первичный курс (6-8 нед) лечения, последующая базисная терапия;

■ *алгоритма лечения больного СРК не существует, необходимо составление индивидуальной программы терапии* с учетом преобладающего клинического симптома и его тяжести, коморбидности, сопутствующей терапии, варианта психического отклонения и его выраженности;

■ *основное направление* - психотерапевтическое лечение (врачу-терапевту необходима помощь психиатра/психоте-рапевта/невролога/вегетолога);

■ *показание для госпитализации* - углубленное обследование с целью уточнения диагноза;
■ *продолжительность стационарного лечения* - ≤14 дней. *Немедикаментозная терапия СРК:*

психотерапевтическая беседа и обучение больного, физические упражнения, фитотерапия, лечение минеральными водами, диетотерапия.

В процессе *психотерапевтической беседы* очень важно установить «партнерские отношения» между врачом и пациентом («психологический контакт с больным»), внушить пациенту доверие, оптимизм и веру в выздоровление, правильно оценить психическое состояние больного, выявить и, по возможности, устранить имеющиеся у него стрессовые факторы, вовлечь больного в процесс диагностики и лечения на всех этапах, акцентировать внимание больного на нормальных результатах исследований, внушить больному веру в отсутствие у него тяжелого органического заболевания, угрожающего жизни, объяснить пациенту отсутствие опасности онкоперерождения или появления у него других заболеваний кишечника, обратить внимание больного на то, что проявления СРК могут сохраняться многие месяцы и даже годы, указать на зависимость симптомов СРК от образа жизни, режима и качества питания, других факторов. Больному следует объяснить необходимость своевременного посещения туалета, регулярного приема пищи (до 8 р/сут с фиксированными часами завтрака, обеда, ужина) в достаточном объеме, физической активности (утренняя зарядка, водные процедуры, прогулки), исключения частых командировок и работы в ночное время, отказа от очистительных клизм и частого использования слабительных препаратов.

Физические упражнения при запоре направлены на укрепление мышц передней брюшной стенки и тазового дна: дыхание животом, массаж живота по ходу часовой стрелки, общий массаж, ритмичное сжимание анальных сфинктеров, упражнение «велосипед», приведение выпрямленных ног к туловищу, поочередное подтягивание согнутой ноги к животу, разведение согнутых ног в стороны, дыхательные упражнения, повышающие внутриректальное давление и др. При диарее физические упражнения направлены на укрепление мышц конечностей и рекомендуются только после стихания кишечных симптомов: ходьба, упражнения с умеренной нагрузкой на брюшной пресс, повороты и наклоны корпуса, диафрагмальное дыхание и др. *Фитотерапия: при запоре* - кора крушины ольховидной, плоды жостера, лист сенны остролистной, корень ревеня, морская капуста, корень и корневище солодки, листья столетника, стебли горца почечуйного, корни стальника полевого, семя льна, укроп огородный, тмин обыкновенный, др.; *при диарее* - кора дуба, трава зверобоя, соплодия ольхи, плоды черемухи и черники, зерна овса, гранат, горец змеиный, корень кровохлебки, лапчатка, шалфей, подорожник, стебли золототысячника; *при боли и метеоризме* - ромашка, листья мяты, семена аниса, тмина, фенхеля, трава тысячелистника и золототысячника, шалфей, календула, ягоды черемухи, трава зверобоя, донника, цикория, трава и семена укропа огородного, трава сушеницы топяной, плоды рябины, кориандра, черники.

Лечебные минеральные воды («Московская», «Баталинская», «Славянская», «Ессентуки» №17, «Ессентуки» №4, «Джермук», «Ижевская», «Нарзан» и др.) рекомендуют только в период ремиссии заболевания. Курс терапии составляет 24 дня. *При СРК с преобладанием запора:* 1 стакан воды (20 °С) × 3 р/день за 1-1,5 ч до еды. *При СРК с преобладанием диареи:* $^1/_2$ стакана воды (40-45 °С) × 3 р/день за 40-45 мин до еды.

Всем больным СРК, независимо от клинического варианта, рекомендуют *«диету исключения».* Исключаются: кофеин, лактоза, сорбитол, уксус, алкоголь, перец, копчености, продукты, вызывающие чрезмерное газообразование. *При СРК с преобладанием запора* рекомендуют пшеничные отруби, продукты с высоким содержанием клетчатки (фрукты, ягоды, овощи), «слабительные» продукты (растительные масла, кисломолочные изделия); ограничивают мясо, картофель, макароны; исключают белый хлеб, сдобное тесто, рисовую и манную каши, кисели. Блюда употребляют в охлажденном виде. Суточное количество жидкости >2 л. *При СРК с преобладанием диареи* соблюдается принцип ограничения механических и химических раздражителей. Диета с низким содержанием глютена - клейковины

(семена злаковых растений - пшеницы, ржи, ячменя). Рекомендуют: протертые, теплые или горячие блюда в отварном виде, приготовленные на пару; продукты,

обогащенные танином (черника), обладающие бактерицидным действием (клюква, гранат, малина, шиповник, земляника), содержащие дубильные вещества (черника, айва, черешня); слизистые супы на обезжиренном мясном или рыбном бульоне, овощном отваре с хорошо разваренными крупами и мелко нашинкованными овощами; хлеб вчерашний, сухой бисквит, печенье; нежирные мясо и рыба в виде котлет, суфле, кнелей; овощные пюре и запеканки; каши, приготовленные на воде; кисели, желе, муссы, печеные яблоки. Питание дробное, до 8 р/сут.

Медикаментозная терапия СРК включает фармакотерапию тревожно-депрессивного синдрома, диареи, запора, боли в животе и метеоризма, функциональной диспепсии (табл. 3.13-3.18). Ведущая роль отводится психотерапевтическому лечению, без которого терапия СРК будет безуспешной.

Таблица 3.13. Фармакотерапия тревожных расстройств

Группы лекарственных препаратов	Лекарственные препараты
Тревога, вегетативные расстройства, раздражительность, расстройство внимания, переутомление, нарушение сна	
Седативные средства	• Ново-Пассит♠, Нотта♠, Пассифит♠, валерианы лекарственной корневищ с корнями экстракт + мелиссы лекарственной листьев экстракт + мяты перечной листьев экстракт, валерианы лекарственной корневища с корнями, пустырника трава, хмель
Снотворные средства	• Зопиклон. • Золпидем
Астения	
Природные адаптогены	• Женьшень, элеутерококк, левзея, лимонник, заманиха, пантов благородного оленя экстракт
Поливитамины	• Доппельгерц Виталотоник♠
Страх, возбуждение	
Нейролептик	• Тиоридазин
Тревога, страх, беспокойство, психоэмоциональное напряжение, вегетативная дисфункция, когнитивные нарушения	
Анксиолитики небензодиазепино-вой структуры	• Фабомотизол. • Тетраметилтетраазабициклооктандион. • Гидроксизин. • Этифоксин. • Буспирон
Транквилизаторы бензодиазепино-вого ряда	• Медазепам. • Оксазепам. • Лоразепам. • Алпразолам. • Клоназепам. • Диазепам. • Хлордиазепоксид. • Тофизопам

Таблица 3.14. Фармакотерапия депрессивных расстройств

Группы лекарственных препаратов	Лекарственные препараты
Депрессивные, тоскливо-тревожные состояния	

Антидепрессанты	• Тианептин. • Пирлиндол. • Флуоксетин. • Имипрамин. • Циталопрам. • Пароксетин. • Флувоксамин. • Пипофезин. • Амитриптилин
Антидепрессант + анксиолитик	• Тандоспирон[р] (седиел[р])/метанопирон[р]
Депрессия, вялость, заторможенность, мигрень	
Нейролептик	• Сульпирид
Заторможенность, астения	
Психомоторный стимулятор	• Мезокарб

Таблица 3.15. Фармакотерапия диареи

Группы лекарственных препаратов	Лекарственные препараты
Препараты, угнетающие моторную функцию кишечника	• Лоперамид. • Лоперамид + симетикон
ЛС, адсорбирующие бактериальные токсины и органические кислоты - энтеросорбенты	• Кремния диоксид коллоидный, лигнин гидролизный, альги-сорб[р], каопектат[р], полиметилсилоксана полигидрат, смек-тит диоктаэдрический, активированный уголь, карболонг[р], микросорб[р], псиллиум
Антациды	• Алюминия гидроксид-магния карбонат + магния гидроксид, алгелдрат + магния гидроксид, протаб[р], алюминия фосфат, гестид[р]
Производные висмута	• Аира корневища + висмута субнитрат + келлин + крушины ольховидной кора + магния карбонат + натрия гидрокарбонат + рутозид, аира обыкновенного корневища + висмута субнитрат + крушины ольховидной кора + магния карбонат + натрия гидрокарбонат
Лиофилизированные сахаромицеты буларди	• Энтерол[♠]
Колонопротектор (пребиотик)	• Закофальк (масляная кислота - бутират натрия + инулин - растворимое пищевое волокно + др.)

Таблица 3.16. Фармакотерапия запора

Группы лекарственных препаратов	Лекарственные препараты
Средства, способствующие увеличению объема содержимого кишечника - «наполнители», осмотические слабительные средства	• Ламинарид[р] (морская капуста). • Лактулоза. • Семя льна. • Подорожника овального семян оболочка (псил-лиум - мука из шелухи семян подорожника). • Этиленгликоль (макрогол). • Мовикол[р] (полиэтиленгликоль + соли натрия и калия). • Агиолакс[♠], агиолакс-микро[р] (семена подорожника и сухой экстракт плодов сенны)
Группы лекарственных препаратов	Лекарственные препараты
Препараты, усиливающие перистальтику кишечника	• Тегасерод, прукалоприд. • Пророксан. • Бисакодил, натрия пикосульфат.

	• Тримебутин (дебридат^р^)
Препарат, смягчающий каловые массы	• Докузат натрия - кратковременно
Антрагликозиды, действующие преимущественно в толстой кишке	• Ревеня корень♠¤, крушины кора, рамнил^р^, коф-ранил^р^. • Калифиг^р^ (инжир + экстракт сенны + масло гвоздики + масло александрийского лавра + сахароза). • Кафиол^р^, сеннозидыАи В. • Сеннозид-тева^р^, сенны листа брикет, сенны листьев экстракт
Ректальные свечи	• Свечи с глицеролом

Таблица 3.17. Фармакотерапия абдоминального болевого синдрома

Группы лекарственных препаратов	Лекарственные препараты
Спазмолитики миотропного действия Спазмоаналгетики	• Альверин^р^. • Альверина цитрат^р^ + симетикон. • Тримебутин. • Папаверин. • Дротаверин (беспа^р^). • Бенциклан. • Мебеверин. • Метамизол натрия + питофенон + фенпиве-риния бромид, небалган^р^
Препараты, влияющие на обмен кальция (БКК)	• Пинаверия бромид. • Отилония бромид
Абдоминальная боль + диарея	
Блокаторы M_1-холинорецепторов (селективные)	• Гиосцина бутилбромид (гиосцин^р^, спанил^р^). • Пирензепин (телензепин^р^)
Блокаторы M_1-, M_2-холинорецепторов (неселективные)	• Хлорозил^р^

Таблица 3.18. Фармакотерапия метеоризма

Группы лекарственных препаратов	Лекарственные препараты
Ферментные препараты	Панкреатин, Фестал♠, дигестал^р^
Адсорбенты и пеногасители	Симетикон, глина белая (смектит диоктаэдрический), активированный уголь, белосорб^р^, лигнин гидролизный

Таблица 3.19. Фармакотерапия функциональной диспепсии

Группы лекарственных препаратов	Лекарственные препараты
Постпрандиальный дистресс-синдром	
Селективные блокаторы допаминовых рецепторов.	• Домперидон.
Антагонист D_2-допаминовых рецепторов + ингибитор ацетилхолинэстеразы. Стимуляторы пропульсивной моторики ЖКТ	• Итоприд
Группы лекарственных препаратов	Лекарственные препараты
Антагонист M_1-, M_2-мускариновых рецепторов + ингибитор ацетилхолинэстеразы, нормализация аккомодации фундального отдела и опорожнения желудка	• Акотиамид^р^
Неселективные блокаторы допаминовых рецепторов	• Метоклопрамид

Комбинированный фитопрепарат	• Иберогаст♠ - жидкий экстракт растений: иберийка горькая, дягиль лекарственный, ромашка аптечная, тмин обыкновенный, расто-ропша пятнистая, мелисса лекарственная, мята перечная, чистотел большой, солодка голая
Синдром боли в эпигастрии	
ИПП	• Омепразол (оменатр). • Лансопразол. • Пантопразол. • Рабепразол. • Эзомепразол. • Декслансопразол
Блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов	• Ранитидин. • Фамотидин (антодинр, блокацидр, гастерр, ульцеранр, фамонитр, пепсидр, лецедилр, топ-цидр). • Низатидинр. • Роксатидинр

Литература

1. Силивончик Н.Н., Пиманов С.И. Синдром раздраженного кишечника (по материалам римского IV консенсуса по функциональным пищеварительным, расстройствам) // Лечебное дело. 2017. Т. 3, № 55. www.lech-delo.by

2. Ткач С.М. Римские критерии IV функциональных гастроинтестинальных расстройств: что нового в последней версии // Сучасна гастроентерологія. 2016. Т. 4, № 90. С. 116-122.

3. Шептулин А.А., Курбатова А.А. Новые Римские критерии функциональной диспепсии IV пересмотра // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, коло-проктологии. 2016. Т. 26, № 4. С. 124-128.

4. Drossman D.A. Functional gastrointestinal disorders: history, pathophysiology, clinical features, and Rome IV // Gastroenterol. 2016. Vol. 150, N 6. P. 1262-1279.

5. Drossman D.A., Hasler W.L. Rome IV - Functional GI disorders: disorders of gut-brain interaction // Gastroenterology. 2016. Vol. 150, N 6. P. 1257-1261.

Хронический гастрит

Хронический гастрит (ХГ) - группа хронических заболеваний, которые морфологически характеризуются воспалительными, дистрофическими и дисрегенераторными процессами в слизистой оболочке (СО) желудка.

Эпидемиология

По разным данным, распространенность ХГ в популяции достигает 80%. Абсолютное большинство случаев ХГ (85-90%) связано с инфицированием *Helicobacter pylori (H. pylori),* этиологическая роль которого доказана. Высокая частота инфекции *H. pylori* в России (>80% среди взрослых) обусловливает высокую частоту хели-кобактерного гастрита. Частота ХГ, не ассоциированных с *H. pylori,* в разных странах колеблется в пределах 30-70%, при этом доля аутоиммунного гастрита составляет от 5 до 15%, по данным разных авторов.

Этиология и патогенез

Согласно наиболее распространенной Сиднейской Системе классификации гастрита (1990 г.), модифицированной в 1994 г. в Хьюстоне, выделяют три типа гастрита:

■ неатрофический (в качестве этиологического фактора указывается *H. pylori);*

■ атрофический (который подразделяется на аутоиммунный и мультифокальный атрофический, связанный с *H. pylori);*

■ особые формы ХГ (химический - из-за воздействия желчи, НПВП, радиационный, лимфоцитарный, неинфекционный гранулематозный, эозинофильный). Развитию неатрофического гастрита предшествует колонизация СО желудка *H. pylori.* Колонизацию СО и выживание *H. pylori* в особой среде желудка обеспечивает целый ряд факторов. Уреаза, фермент, гидроли-зующий мочевину с образованием аммония и углекислого газа, имеет значение для нейтрализации кислоты в окружении микроорганизма. Жгутики позволяют бактерии «целенаправленно» двигаться в слое слизи над эпителием. Другие ферменты бактерии способны вызывать деградацию муцина. Около 10% *H. pylori* непосредственно контактирует с эпителием. Адгезия *H. pylori* с эпителиоцитами - сложный процесс, в котором участвует целый ряд поверхностных белков.

В геноме бактерии выделяют «островок патогенности» cag PAI, маркером которого служит ген *CagA* - ген A, ассоциированный с цитотоксином. Этот ген обнаруживается у 50-70% штаммов *H. pylori.* Некоторые белки из тех, которые определяют cag PAI, служат для построения секреторной системы IV типа бактерии, благодаря которой *H. pylori* при прикреплении к эпи-телиоциту желудка вводит внутрь клетки хозяина CagA, пептидогликан, а возможно, и другие собственные молекулы. Белки *H. pylori* в эпителиоците запускают несколько сигнальных путей, результатом чего служит изменение цитоскелета клетки хозяина, нарушение межклеточных контактов, изменение пролиферации и апоптоза, а также провоспалительный эффект. Эпителиоциты желудка отвечают на присутствие *H. pylori* высвобождением IL-8 и RANTES, что приводит к активной воспалительной реакции в СО. Около 50% штаммов *H. pylori* секретируют высокоим-муногенный белок - вакуолизирующий цитотоксин A (VacA), который соответственно вызывает вакуолизацию клеток *in vitro,* а *in vivo* его связывают с воспалением и апоптозом. Заражение *H. pylori* приводит к появлению воспалительного инфильтрата в СО желудка, а присутствие *H. pylori* всегда сопровождается морфологическими признаками гастрита. Изменения, первоначально поверхностные и локализованные в антральном отделе желудка, со временем распространяются на фундальный отдел и становятся диффузными, постепенно приобретая атрофи-ческий характер с перестройкой эпителия по кишечному и пилорическому типу.

Аутоиммунный гастрит является редким заболеванием. Патогенез данного гастрита связан с наличием определенной иммунологической реактивности и образованием АТ к париетальным клеткам желудка и внутреннему фактору Касла. Это ведет к последующим иммунным реакциям и постепенной атрофии желез СО тела и дна желудка. Этот вид гастрита часто сочетается с пернициозной анемией, аутоиммунным тиреоидитом, СД 1-го типа, первичной яичниковой недостаточностью и рядом других заболеваний. Характерно наличие желудочной гипо- и ахлоргидрии, гипергастринемии в сыворотке крови, B_{12}-дефицитной анемии и ЖДА.

Особые формы гастрита встречаются относительно редко и, как правило, сопровождают другие заболевания. Лимфоцитарный гастрит может быть связан с глютеновой энтеропатией, эозинофильный гастрит протекает в рамках эозинофильного гастроэнтерита, гранулематозный гастрит ассоциируют с болезнью Крона, саркоидозом, васкулитами.

Классификация

ХГ бывает активным (в воспалительном инфильтрате содержатся мононуклеар-ные клетки и нейтрофилы) и неактивным (имеются только мононуклеарные клетки), а также нередко сопровождается кишечной метаплазией, которая может развиваться во всех отделах желудка, и псевдопилорической метаплазией, представляющей собой замещение желез фун-дального отдела желудка слизеобразую-щими железами пилорического отдела.

В 1990 г. группой ученых на IX Международном конгрессе гастроэнтерологов, проходившем в Австралии, была предложена классификация гастритов, получившая название *Сиднейская Система.* Эта классификация состоит из двух разделов: морфологического и эндоскопического. Она учитывает морфологические изменения СО желудка (степень активности, выраженность воспаления, выраженность атрофии и метаплазии эпителиальных клеток, наличие и количество микроорганизмов *H. pylori),* топографию (распространенность) поражения (ан-тральный гастрит, гастрит тела желудка, пангастрит), этиологию заболевания (гастрит, связанный с *H. pylori,* аутоиммунный гастрит, медикаментозный гастрит, идиопатический гастрит). Выделяют особые формы ХГ (гранулематозный, эози-нофильный, лимфоцитарный и реактивный, вместо рефлюкс-гастрита). Данные характеристики оцениваются при помощи визуально-аналоговой шкалы, полуколичественно по степени - норма (отсутствие признака), слабый, умеренный, выраженный. Применение данной шкалы уменьшило субъективность оценки при характеристике морфологической картины. Эндоскопический раздел отражает, наряду с другими характеристиками, наличие эрозий СО желудка и субэпителиальных геморрагий. Из *Сиднейской Системы* были исключены некоторые термины, такие как атрофический и поверхностный гастрит, а также буквенные обозначения гастритов (А, В, АВ и С).

Для ревизии *Сиднейской Системы* в конце 1994 г. в Хьюстоне (США) собралась рабочая группа, а в 1996 г. был опубликован окончательный и согласованный вариант модифицированной *Сиднейской Системы,* названный «Классификация и градация гастрита. Модифицированная Сиднейская Система» *(Хьюстонская;* табл. 3.20). Термины «атрофический» и «неатрофический» гастрит, исключенные из Сиднейской Системы, были восстановлены. В этой классификации выделены следующие варианты ХГ: неатрофиче-ский гастрит (синоним: ассоциированный с *H. pylori,* поверхностный, диффузный антральный, интерстициальный, гиперсекреторный, типа В), атрофический гастрит и особые формы ХГ. В свою очередь, атрофический гастрит может быть аутоиммунным (синоним: типа А, диффузный тела желудка, ассоциированный с перни-циозной анемией) и мультифокальным (ассоциированным с *H. pylori).* В качестве особых форм ХГ приводятся химический (синоним: реактивный рефлюкс-гастрит, типа С), радиационный, лимфоцитарный (синоним: вариолоформный, ассоциированный с целиакией), неинфекционный гранулематозный, эозинофильный (синоним: аллергический) и другие инфекционные формы ХГ, вызванные различными микроорганизмами, исключая *H. pylori.*

Таблица 3.20. Модифицированная Сиднейская система

Тип гастрита	Синонимы	Этиологические факторы
Неатрофический	Поверхностный, диффузный антральный, интерстициальный, гиперсекреторный, тип В	*H. pylori,* другие факторы
Атрофический. Аутоиммунный. Мультифокальный	Тип А, диффузный тела желудка, ассоциированный с пернициоз-ной анемией	Аутоиммунный *H. pylori,* особенности питания, факторы среды
Особые формы Химический.	Реактивный рефлюкс-гастрит, тип С.	Химические раздражители, желчь, НПВП. Лучевые поражения. Идиопатический, иммунные механизмы, глютен, *H.*

Радиационный. Лимфоцитарный. Неинфекционный. Гранулематозный. Эозинофильный. Другие инфекционные	Вариолоформный, ассоциированный с целиакией. Изолированный гранулематоз. Пищевая аллергия, другие аллергены	*pylori*. Болезнь Крона, саркоидоз, грану-лематоз Вегенера, инородные тела, идиопатический. Аллергический. Бактерии (кроме *H. pylori)*, вирусы, грибы, паразиты

В 2008 г. была предложена новая система определения степени ХГ (выраженности суммарной воспалительной инфильтрации СО желудка нейтрофилами и мононуклеарными клетками) и стадии заболевания (выраженности атрофиче-ских изменений СО), получившая название *OLGA (Operative Link for Gastritis Assesment),* позволяющая лучше отразить динамику воспалительных и атрофиче-ских изменений. Эта система использует визуально-аналоговую шкалу Сиднейской классификации. Для определения стадии гастрита соотносят гистологическую выраженность атрофии с ее топографией: стадия 0 означает минимальный риск канцерогенеза, а стадия IV соответственно - максимальный. Аналогичная по базовым принципам система OLGIM *(Operative Link on Gastritic Intestinal Metaplasia)* анализирует вместо атрофии кишечную метаплазию.
Новая классификация гастрита, предложенная в Киотском консенсусе (2014 г.), указывает на возможность развития воспаления в желудке в результате действия не только *H. pylori,* но и других микроорганизмов, т.е. базируется на этиологическом принципе. Она не отменяет Сиднейскую Систему и Хьюстонский пересмотр Сиднейской Системы, а является важным дополнением к их этиологическому разделу.

Клиническая картина

ХГ, вызванный инфекцией *H. pylori,* протекает практически без каких-либо клинических проявлений. Синдром диспепсии на фоне хронического хеликобак-терного гастрита следует расценивать как проявления функциональной диспепсии. Однако при наличии эрозивных изменений СО желудка, выявленных при эзофа-гогастродуоденоскопии (ЭГДС), нельзя исключить наличие болевого синдрома в эпигастральной области.

Аутоиммунный гастрит чаще всего наблюдается в среднем и пожилом возрасте. Он характеризуется ощущением тяжести и чувством переполнения в эпигастраль-ной области после приема пищи. Возможно снижение аппетита. Характерны проявления B_{12}-дефицитной анемии и ЖДА.

Диагностика

Предположительно диагноз ХГ может быть поставлен при проведении ЭГДС. При поверхностном гастрите выявляются отек и гиперемия СО желудка, а при атро-фическом гастрите - бледность и истончение СО. Наиболее точная верификация ХГ возможна лишь при гистологическом исследовании. В соответствии с требованиями Сиднейской Системы для правильной интерпретации состояния СО желудка необходимо взятие не менее 5 биоптатов из определенных мест: из антрального отдела на расстоянии 2-3 см от привратника по большой и малой кривизне (2 биоптата), из тела желудка на расстоянии 8 см от кар-дии по большой кривизне и на 4 см прокси-мальнее угла желудка по малой кривизне (2 биоптата) и из угла желудка (1 биоптат).
Атрофия - это необратимая утрата желез желудка с замещением их фиброзной тканью или метаплазированным эпителием. Заключение о наличии атрофического

гастрита делает морфолог на основании уменьшения числа желез в СО желудка и наличия кишечной метаплазии.

Для неинвазивной диагностики изменений СО фундального и антрального отделов желудка используется неинвазивная информативная комплексная тестовая система ГастроПанель (GastroPanel, Biohit Diagnostics, Финляндия). Методом иммуноферментного анализа (ИФА) определяют специфические биомаркеры в сыворотке крови: АТ к *H. pylori* класса IgG, пепсино-ген I (PG I), пепсиноген II (PG II), гастрин-17 (G-17). Снижение концентрации PG I свидетельствует об атрофии СО тела желудка, повышении риска развития рака желудка и возникновении дефицита витамина B_{12}. Снижение соотношения PG I/PG II свидетельствует о наличии атрофических изменений в СО тела желудка. Пониженная концентрация G-17 свидетельствует об атрофии СО антрального отдела желудка, повышении риска развития рака желудка и ЯБ. Наличие АТ к *H. pylori* свидетельствует о наличии инфекции, которая может привести к развитию атрофического гастрита и заболеваний группы риска.

Для диагностики аутоиммунного гастрита является важным наличие сопутствующих аутоиммунных заболеваний. Показано исследование клинического анализа крови, определение АТ к париетальным клеткам желудка и к внутреннему фактору в сыворотке крови, определение биомаркеров атрофии (PG I, PG II, G-17, АТ к *H. pylori* класса IgG в сыворотке крови), исследование уровня витамина B_{12} и сывороточного железа, проведение ЭГДС с биопсией по системе OLGA, исследование на *H. pylori.*

Методы диагностики инфекции *H. pylori*

Методы диагностики *H. pylori* подразделяются на две группы: неинвазивные и инвазивные.
К неинвазивным методам относятся: ■ серологический метод, выявляющий АТ к *H. pylori* (чаще всего сейчас используется метод ИФА). Может использоваться в качестве первичной диагностики инфекции, а также после недавнего приема антибактериальных или антисекреторных препаратов. Недостатком данного метода является то, что он не позволяет отличить текущую инфекцию *H. pylori* от перенесенной, так как изменение титра анти-хеликобактерных АТ происходит через несколько месяцев после эрадикации. В настоящее время существуют серологические методы, позволяющие определить патогенные штаммы *H. pylori;*

■ 13С-уреазный дыхательный тест (определение в выдыхаемом воздухе CO_2, меченного изотопом 14С или 13С, который образуется в желудке в результате расщепления меченой мочевины). Дыхательный тест считается золотым стандартом контроля полноты эрадикации, так как является неинвазивным и отличается высокой чувствительностью;

■ определение антигена *H. pylori* в кале с применением моноклональных АТ.

К инвазивным методам относятся:

■ быстрый уреазный тест с биоптатом, полученным при ЭГДС (биоптат помещается на индикаторный диск тест-системы, результат известен через 1 ч). Этот тест удобен при первичной диагностике инфекции *H. pylori.* Он основан на определении изменения pH среды по окраске индикатора, которое происходит в результате выделения аммиака при расщеплении мочевины уреазой бактерий. Однако при наличии микроорганизмов *H. pylori* в биоптате $<10^4$ тест может давать ошибочные заключения при контроле полноты эрадикации;

■ гистологическое исследование с окрашиванием биоптатов (акридиловым оранжевым, красителем Гимзы, серебрением по Вартину Старри). Один из наиболее

распространенных методов первичной диагностики инфекции *H. pylori.* Позволяет не только выявить *H. pylori,* но и количественно определить степень обсеменения;
■ микробиологическое исследование био-птатов (посев на питательные среды). С помощью этого метода удается определить чувствительность *H. Pylori* к антибактериальным препаратам. Это дорогостоящий и трудоемкий метод, используется преимущественно при наличии *H. pylori,* резистентной к стандартным схемам эрадикационной терапии; ■ молекулярно-генетический метод (определение ДНК *H. pylori* методом ПЦР в биоптате). В настоящее время этот метод считается наиболее точным для диагностики *H. pylori.*

При использовании эндоскопических методов диагностики инфекции *H. pylori* берут как минимум два биоптата из тела желудка и один из антрального отдела желудка. Если у больных применять несколько методов диагностики *H. pylori,* то достоверность результатов повышается (например, быстрый уреазный тест и серологический метод).

При проведении диагностики инфекции рекомендуется отменить ингибитор протонной помпы не менее чем за 2 нед, а антибактериальные препараты и препараты висмута - не менее чем за 4 нед до проведения исследования (исключая серологический метод).

Дифференциальная диагностика

Учитывая, что основной метод диагностики гастрита морфологический, можно выделить различные варианты гастрита по модифицированной Сиднейской Системе и верифицировать диагноз. При хроническом атрофическом гастрите необходимо исключить злокачественную опухоль желудка. Показано проведение рентгенологического исследования, ЭГДС со взятием множества прицельных биопсий из измененных участков СО желудка. При необходимости - динамическое наблюдение с повторным проведением ЭГДС с биопсией, возможно применение ЭУЗИ. Важно помнить, что при подтвержденном аутоиммунном гастрите повышается риск развития нейроэндо-кринной опухоли желудка.

Лечение

В современные стандарты лечения ХГ методы диетотерапии не включены, однако лечебное питание продолжает рассматриваться как надежный патогенетический фактор при этом заболевании.

При подборе диеты больным ХГ необходимо учитывать:

■ характер секреторных нарушений (сохраненная или повышенная секреция; секреторная недостаточность - умеренная, выраженная);

■ индивидуальную переносимость тех или иных блюд;

■ полноценность и сбалансированность пищевого рациона;

■ способность обеспечить разумную «тренировку» компенсаторных механизмов пищеварительной системы;

■ выраженность и активность воспалительного процесса в СО желудка. Лечебное питание при ХГ с сохраненной (и повышенной) секрецией существенно отличается от диетических рекомендаций при ХГ с секреторной недостаточностью.

При атрофическом ХГ с секреторной недостаточностью лечебное питание направлено на уменьшение воспалительных изменений СО желудка, стимуляцию его железистого аппарата и повышение компенсаторных возможностей других органов пищеварения. *В фазе обострения* необходимо назначить на 5-7 дней вариант диеты с механическим и химическим щажением. В связи с недостаточной выработкой

соляной кислоты и снижением пептической активности желудочного сока подлежат исключению продукты, богатые грубой растительной клетчаткой (брюква, репа, редис, крыжовник, виноград, финики) и соединительной тканью (жирное и жилистое мясо, хрящи, сало, кожа птиц, рыбы и др.). При кулинарной обработке пищи не допускается поджаривание с образованием грубой корочки. Режим приема пищи - 4-5 раз в день. Для уменьшения интенсивности воспалительного процесса в СО желудка ограничивают содержание поваренной соли. *В фазе ремиссии* диета не должна быть слишком щадящей, как это предписывалось ранее. Наиболее приемлемая диета для большинства больных - так называемая рациональная диета - сбалансированное количество белков, жиров, углеводов, минеральных веществ и повышенное количество витаминов.

При ХГ с сохраненной (или повышенной секрецией) *в фазе обострения* рекомендуется из пищевого рациона исключить продукты и блюда, обладающие сокогон-ным и раздражающим (ирритативным) действием. Пищу подают в полужидком или желеобразном виде, мясные блюда и картофель не поджаривают. Режим приема пищи - 4-5 раз в день. Содержание поваренной соли ограничивают. *В фазе ремиссии* диету постепенно расширяют, стремясь приблизиться к рациональному питанию, исключающему сильные химические раздражители СО желудка и стимуляторы желудочной секреции. Больные должны получать больше пищевой клетчатки в виде термически обработанных или сырых овощей и фруктов. Следует избегать консервированных продуктов, копченостей, острых приправ, жареных блюд. Очень важен полный отказ от употребления газированных и алкогольных напитков.

Медикаментозное лечение

В каждом случае обнаружения *H. pylori* следует решить вопрос о целесообразности проведения эрадикационной терапии, что является актуальным в связи с признанием эрадикации *H. pylori* эффективной мерой профилактики рака желудка. Наиболее эффективным является проведение эрадикации до появления атрофических изменений СО желудка и кишечной метаплазии. Кроме того, эрадикационная терапия у больных ХГ с симптомами диспепсии служит терапией первого выбора, позволяющей исключить пациентов с диспепсией, непосредственно ассоциированной с инфекцией *H. pylori.* Схемы эрадикаци-онной терапии *H. pylori* установлены региональными протоколами и стандартами, а также регламентирующими документами государственных органов управления здравоохранением и основаны на рекомендациях Европейской группы по изучению *Helicobacter* и микробиоты [European Helicobacter and Microbiota Study Group (EHMSG)], в том числе консенсусе Маастрихт V. Ниже представлены некоторые схемы эрадикационной терапии.

Терапия первой линии

Терапией первой линии для эрадикации *H. pylori* является стандартная тройная *терапия,* включающая следующие схемы. *Ингибитор протонной помпы (ИПП): лансопразол 30 мг 2 р/сут или омепразол 20 мг 2 р/сут или пантопразол 40 мг 2 р/сут или рабепразол 20 мг 2 р/сут или эзомепразол 20 мг 2 р/сут +*

кларитромицин 500 мг 2 р/сут +

амоксициллин 1000 мг 2 р/сут. Альтернативным вариантом эрадика-ционной терапии первой линии является классическая четырехкомпонентная терапия на основе висмута трикалия дици-трата:

ИПП:

лансопразол 30 мг 2 р/сут или омепразол 20 мг 2 р/сут или пантопразол 40 мг 2 р/сут или рабепразол 20 мг 2 р/сут или эзомепразол 20 мг 2 р/сут +

висмута трикалия дицитрат 120 мг

4 р/сут

+

тетрациклин 500 мг 4 р/сут +

метронидазол 500 мг 3 р/сут. Другой альтернативный вариант эради-кационной терапии первой линии - это квадротерапия без препарата висмута:

ИПП:

лансопразол 30 мг 2 р/сут или омепразол 20 мг 2 р/сут или пантопразол 40 мг 2 р/сут или рабепразол 20 мг 2 р/сут или эзомепразол 20 мг 2 р/сут

+

кларитромицин 500 мг 2 р/сут

+

амоксициллин 1000 мг 2 р/сут

+

метронидазол 500 мг 3 р/сут. Продолжительность всех схем лечения инфекции *H. pylori* должна составлять 14 дней. Минимальная продолжительность 10 дней возможна в тех случаях, если исследования, проведенные в данном

регионе, подтвердили ее высокую эффективность. В настоящее время предпочтительным является назначение в схемах эрадикации эзомепразола и рабепразола. При наличии синдрома функциональной диспепсии на фоне ХГ целесообразно применять антисекреторные препараты, прокинетики и препараты с психотропным эффектом.

Целесообразно включение в состав эра-дикационной терапии инфекции *H. pylori* ребамипида в дозе 100 мг 3 р/сут.
Необходимо также повышать приверженность пациентов эрадикационной терапии за счет индивидуальной работы с пациентом, создания у него правильной мотивации, предоставления информации о лечении и контроля за его соблюдением.

Через 4-6 нед после окончания курса эрадикационной терапии следует провести обследование на наличие инфекции *H. pylori*. Контроль эффективности эради-кационной терапии проводят с помощью 13С-уреазного дыхательного теста или определения антигена *H. pylori* в кале. Серологический метод после проведения антихеликобактерной терапии не применяют. При отсутствии референсных методов диагностики целесообразно комбинировать доступные диагностические тесты или (в случае применения методов непосредственного обнаружения бактерии в биоптате СО желудка - бактериологического, гистологического, быстрого уреазного теста) исследовать хотя бы два биоптата из тела желудка и один биоптат из антрального отдела. При сохранении *H. pylori* в СО желудка показано проведение повторного курса эрадикационной терапии с применением другой схемы. Контроль его эффективности также проводится через 4-6 нед.

Больные с атрофией тела желудка или тела желудка и антрального отдела, особенно с предраковыми изменениями СО, подлежат диспансерному наблюдению и проведению 1 раз в 1-2 года ЭГДС с гистологической оценкой биоптатов СО.

Терапия второй линии

Основной схемой терапии второй линии является квадротерапия на основе вис-

мута трикалия дицитрата (см. терапию первой линии). Она применяется при неэффективности стандартной тройной терапии.

Другая схема терапии второй линии: *ИПП:*

лансопразол 30 мг 2 р/сут или омепразол 20 мг 2 р/сут или пантопразол 40 мг 2 р/сут или рабепразол 20 мг 2 р/сут или эзомепразол 20 мг 2 р/сут + левофлоксацин 500 мг 2 р/сут +

амоксициллин 1000 мг 2 р/сут. Тройная терапия с левофлоксацином может быть назначена только гастроэнтерологом по строгим показаниям.

Терапия третьей линии

Терапию третьей линии подбирают индивидуально в зависимости от предшествующего лечения. Желательно определить чувствительность *H. pylori* к антибиотикам.

Терапия аутоиммунного гастрита

При атрофическом аутоиммунном гастрите показаны проведение эрадикаци-онной терапии при выявлении *H. pylori* и контроль эрадикации, лечение B_{12}-дефицитной анемии (при выявлении B_{12} менее 150 нг/мл вводят пожизненно в дозе 1000 мкг 1 раз в 3 мес), назначение невса-сывающихся форм антацидов, основными действующими компонентами которых являются гидроокиси магния и алюминия и курса лечения висмута трикалия дици-трата 120 мг 3-4 р/сут в течение 28 дней (1 раз в 6 мес).

Пациентам с аутоиммунным гастритом I и II стадий (по системе OLGA) необходимо проводить эндоскопический и морфологический мониторинг 1 раз в год, при атрофии III и IV - 1 раз в 6 мес.

Терапия хронического рефлюкс-га-стрита:

Висмут трикалия дицитрат 120 мг 4 раза или 240 мг 2 р/сут в течение 28 дней. Сукральфат 500-1000 мг 4 раза в день.

Препараты урсодезоксихолевой кислоты

(10 мг/кг/сут) в течение 1-1,5 мес. Ребамипид 100 мг 3 р/сут в течение 8 нед.

Для нормализации моторной функции - прокинетики, регуляторы моторной функции, спазмолитики (итоприда гидрохлорид, тримебутин, мебеверин, альверина цитрат, гиосцина бутилбромид).

Литература

1. Гастроэнтерология. Национальное руководство: краткое издание / Под редакцией В.Т. Ивашкина, Т.Л. Лапиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 464 с.

2. Диетология. Руководство. 5-е издание, переработанное и дополненное / Под редакцией А.Ю. Барановского. СПб.: Питер, 2018. 1104 с.: ил. (Серия «Спутник врача»).

3. Функциональная диспепсия: краткое практическое руководство / В.Т. Ивашкин, А.А. Шептулин, В.А. Киприанис. 2-е изд., перераб. и доп. М.: МЕДпресс-информ, 2017. 144 с.

4. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Лапина Т.Л., Шептулин А.А., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Абдулхаков Р.А., Алексеева О.П., Алексеенко С.А., Дехнич Н.Н., Козлов Р.С., Кляритская И.Л., Корочан-ская Н.В., Курилович С.А., Осипенко М.Ф., Симаненков В.И., Ткачев А.В., Хлы-нов И.Б., Цуканов В.В. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению инфекции

Helicobacter pylori у взрослых // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии. 2018. Т. 28, № 1. С. 55-70.

5. Malfertheiner P., Megraud F., O'Morain C.A., Gisbert J.P., Kuipers E.J. et al. Management of Helicobacter pylori infection - the Maastricht V/Florence Consensus Report // Gut. 2017. Vol. 66. P. 6-30.

6. Sugano K., Tack J., Kuipers E.J. et al. Kyoto global consensus report on Helicobacter pylori gastritis // Gut. 2015. Vol. 64. P. 1353-67.

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь

Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ) - хроническое рецидивирующее заболевание, обусловленное нарушением моторно-эвакуаторной функции органов гастроэзофагеальной зоны и характеризующееся регулярно повторяющимся забросом в пищевод содержимого желудка, а иногда и ДК, что приводит к появлению клинических симптомов, ухудшающих качество жизни пациентов, повреждению СО дисталь-ного отдела пищевода с развитием в нем дистрофических изменений неороговевающего многослойного плоского эпителия, катарального или эрозивно-язвенного эзофагита (рефлюкс-эзофагит), а у части больных - цилиндроклеточной метаплазии.

Эпидемиология

Среди взрослого населения заболеваемость ГЭРБ составляет 40%, также, по результатам исследований, 40% населения регулярно испытывают основной симптом, характерный для ГЭРБ, - изжогу. ГЭРБ занимает первое место среди гастроэнтерологических заболеваний. В России распространенность ГЭРБ среди взрослого населения составляет 18-46%, причем у 45-80% больных с ГЭРБ обнаруживают *эзофагит.* В общей популяции населения распространенность эзофагита оценивают в 5-6%, при этом у 65-90% больных отмечается незначительно и умеренно выраженный эзофагит, у 10-35% - тяжелый эзофагит.

Этиология и патогенез

В основе развития ГЭРБ лежит нарушение двигательной функции верхних отделов ЖКТ, а именно недостаточность нижнего пищеводного сфинктера. В результате *гастроэзофагеального рефлюкса (ГЭР)* происходит заброс желудочного сока в пищевод, где соляная кислота является основным повреждающим фактором *СО пищевода.*

Механизм ГЭР связан с высоким градиентом давления между желудком и пищеводом, обусловленным различными причинами: у части пациентов - нарушением эвакуации содержимого желудка, у других - высоким внутрибрюшным давлением. В этих случаях ГЭР развиваются вследствие неспособности запирательных механизмов противодействовать высокому градиенту давления между желудком и пищеводом. В развитии ГЭРБ также имеют значения факторы риска, такие как мужской пол, употребление алкоголя, курение, ожирение, пожилой возраст и др.

Ключевой фактор патогенеза ГЭРБ - патологически высокая частота и/или длительность эпизодов заброса содержимого желудка в пищевод. Целостность СО пищевода обусловлена равновесием между факторами агрессии и способностью СО пищевода противостоять повреждающему действию содержимого желудка, забрасываемого при ГЭР. К факторам агрессии относятся соляная кислота и пепсин из желудочного содержимого, желчные кислоты и трипсин - из дуоденального содержимого. К защитным механизмам СО пищевода относится пищеводный клиренс: перистальтика грудного отдела пищевода, секреции слюны и муцина.

Нарушение этого равновесия у большой части пациентов сопровождается существенным замедлением восстановления pH в дистальной части пищевода после каждого эпизода рефлюкса.

После приема пищи на поверхности содержимого желудка в зоне пищеводно-желудочного перехода образуется слой кислоты (средний pH 1,6), названный «кислотным карманом», который формируется и у здоровых людей, и у больных с ГЭРБ. *«Кислотный карман»* - это область в полости желудка и/или в зоне пи-щеводно-желудочного перехода, образующаяся после приема пищи, отличающаяся относительно высокой кислотностью и меньшим значением pH. «Кислотный карман» формируется примерно через 15 мин после еды и сохраняется около 2 ч, становясь резервуаром кислого рефлюксата, забрасываемого в пищевод ГЭР. Риск развития кислого ГЭР определяется положением «кислотного кармана» относительно диафрагмы. Перемещение его выше уровня диафрагмы приводит к развитию патологических кислых рефлюксов не только в постпрандиальном периоде. Из этого следует вывод, что «кислотный карман» может представлять собой перспективную мишень при лечении ГЭРБ.

Классификация Коды МКБ-10

K21 Гастроэзофагеальный рефлюкс.

K21.0 Гастроэзофагеальный рефлюкс с эзофагитом (рефлюкс-эзофагит).

K21.9 Гастроэзофагеальный рефлюкс без эзофагита.

K22.1 Язва пищевода.

Выделяют эрозивный эзофагит и неэрозивную рефлюксную болезнь как 2 формы ГЭРБ. При неэрозивной рефлюксной болезни на эндоскопическом исследование не выявляются эрозии СО пищевода, однако уровень качества жизни резко страдает из-за наличия характерных для ГЭРБ симптомов.

Существуют две эндоскопические классификации рефлюкс-эзофагита: Лос-Анджелесская, в которой выделяют 4 степени (табл. 3.21), и эндоскопическая классификация рефлюкс-эзофагита Са-вари-Миллера (табл. 3.22), в которой выделяют 5 степеней соответственно.

Таблица 3.21. Лос-Анджелесская эндоскопическая классификация рефлюкс-эзофагита

A степень	Повреждения СО, ограниченные ее одной складкой; длина каждого не превышает 5 мм
Б степень	Повреждения СО, ограниченные ее одной складкой; длина как минимум одного превышает 5 мм
C степень	Повреждения СО, распространяющиеся на две и более складки; охватывают менее чем 75% окружности пищевода
D степень	Повреждения СО охватывают как минимум 75% окружности пищевода

Клиническая картина

Наибольшую популярность имеет *Монреальская классификация клинических*

проявлений ГЭРБ (рис. 3.4), где они разделяются на 2 группы: *пищеводные* и *вне-пищеводные.*

Таблица 3.22. Эндоскопическая классификация рефлюкс-эзофагита Савари-Миллера

1-я степень	Единичные эрозии, овальные или линейные, занимающие одну складку СО
2-я степень	Нециркулярные множественные эрозии, занимающие более одной складки СО (сливающиеся или нет)
3-я степень	Циркулярные эрозии

4-я (5-я) степень	Язвы, стриктуры пищевода, пищевод Барретта

Рис. 3.4. Монреальская классификация клинических проявлений гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

К пищеводным относятся следующие.

1. Типичный симптомокомплекс реф-люкса (изжога, отрыжка, срыгивание, одинофагия).

2. Некардиальные боли в груди (симптом «non-cardiac chest pain», боли купируются нитратами, но, в отличие от стенокардии, не связаны с физической нагрузкой. Возникают вследствие гипермоторной дискинезии пищевода).
3. Эндоскопические признаки заболевания (эзофагит, пищевод Барретта, стриктуры и др.).

К внепищеводным относятся следующие проявления.

1. Бронхолегочный синдром (БА, увеличение тяжести ее течения).

2. Оториноларингологический синдром (першение в горле, осиплость и потеря голоса, сухой кашель).

3. Стоматологический синдром (поражение зубов вследствие повреждения зубной эмали, кариес, афтозный стоматит).

Типичный симптомокомплекс реф-люкса включает изжогу, отрыжку, сры-гивание, одинофагию. Изжога, наиболее характерный симптом, наблюдающийся у 83% больных, возникает вследствие длительного контакта содержимого желудка с СО.

Воспалительные изменения СО пищевода являются осложнением ГЭРБ в виде рефлюкс-эзофагита, выявляются при эндоскопическом исследовании и включают простой (катаральный) эзофагит, эрозии и язвы пищевода. Тяжесть эрозивного эзофагита по Лос-Анджелесской классификации делят на 4 степени - от стадии с А до стадии D; по классификации Савари-Миллера, в зависимости от площади поражения СО - с 1-й по 3-ю стадию, к 4-й стадии относятся осложнения ГЭРБ - стриктуры пищевода, язвы (кровотечения из язв), пищевод Бар-ретта.

Диагностика

В основе диагностики на ранних этапах заболевания лежит кратность обращения, характер жалоб и клиническая картина пациента.

К дополнительным методам исследования относятся эндоскопические методы.

Эндоскопическое исследование является одним из основных методов диагностики ГЭРБ, так как позволяет определить уровень расположения Z-линии и состояние СО пищеводно-желудочного перехода (ПЖП), провести уточняющие методики (хромоскопию, флюоресцентную, ZOOM-эндоскопию, режим NBI).

У больных, предъявляющих жалобы на изжогу, при эндоскопическом исследовании могут отмечаться признаки реф-люкс-эзофагита различной степени выраженности. В их число входят гиперемия и рыхлость СО пищевода (катаральный эзофагит), эрозии и язвы (эрозивный эзо-фагит различной степени тяжести - с 1-й по 4-ю стадии - в зависимости от площади поражения), наличие экссудата, фибрина или признаков кровотечения.

Помимо этого, могут отмечаться пролапс желудочной слизистой в пищевод, особенно при рвотных движениях, истинное укорочение пищевода с расположением пищеводно-желудочного перехода существенно выше диафрагмы, заброс желудочного или дуоденального содержимого в пищевод. Оценить замыкатель-ную функцию кардии при эзофагоскопии достаточно сложно, так как кардия может

быть приоткрыта рефлекторно в ответ на введение эндоскопа и инсуффляцию воздуха.

Во многих случаях клиническая симптоматика заболевания не сопровождается эндоскопическими и морфологическими изменениями, характерными для эрозивного эзофагита (неэрозивная форма заболевания, неэрозивная рефлюксная болезнь).

При торпидном течении заболевания (отсутствии клинической и эндоскопической ремиссии в течение 4-8 нед стандартной адекватной терапии), а также наличии осложнений заболевания (стриктуры, пищевод Барретта) необходимо обследование в условиях специализированного стационара или гастроэнтерологической клиники, в том числе в амбулаторных подразделениях этих учреждений.

При необходимости проводят исследования.

1. *ЭГДС* с биопсией пищевода и гистологическим исследованием биоптатов для исключения пищевода Барретта и аденокарциномы пищевода (АКП) а также эозинофильного эзофагита.

2. Внутрипищеводная суточная рН-метрия, или рН-импедансометрия, - метод исследования перистальтики пищевода и процесса прохождения по нему жидких и газовых болюсов, основанный на измерении сопротивления (импеданса) между электродами, расположенными на зонде, вводимом пациенту через нос. Обычно выполняется в комплексе с рН-метрией пищевода (рН-импедансометрия). Для таких измерений используются измерительные рН-электроды, расположенные на этом же зонде.

3. Пищеводная манометрия высокого разрешения - данный метод позволяет визуализировать и определить, насколько сильно сокращаются мышцы, продвижение перистальтических волн и полноценность функционирования исследуемого органа.
4. Рентгенологическое исследование пищевода и желудка.

5. Комплексное УЗИ внутренних органов.

6. Другие методы диагностики (измерение импеданса СО пищевода, определение содержания пепсина в слюне, импедансная планиметрия и др.).

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику стоит проводить с функциональной изжогой (отсутствует патологический желудочно-пи-щеводный рефлюкс), ИБС (кардиальные боли), гастритом, дуоденитом, ЯБ желудка и ДК и другими заболеваниями, имеющими похожую клиническую картину.

Лечение (немедикаментозное, медикаментозное)

Консервативное лечение подбирают для каждого пациента индивидуально в зависимости от клинической картины и повреждения СО пищевода. Лечение должно быть направлено на уменьшение выраженности рефлюкса, снижение агрессивных свойств рефлюктата, улучшение пищеводного клиренса и защиту СО пищевода.

Основным моментом является изменение образа жизни: снижение веса для пациентов с повышенной массой тела (ИМТ >25), отказ от курения, избегание переедания, последний прием пищи минимум за 2 ч до сна, дробное питание, отказ от ситуаций, при которых внутрибрюшное давление может подниматься (ношение тугих поясов, корсетов, поднятие тяжестей), приподнятое положение головного конца кровати ночью и воздержание от приема пищи перед сном для пациентов с ночными симптомами ГЭРБ.

Нет оснований рекомендовать всем пациентам избегать употребления пищевых продуктов-триггеров: шоколада, кофеина, алкоголя, сладких напитков, кислой или острой пищи (только если пациент сам отмечает связь между приемом определенных продуктов и возникновением симптомов).

Медикаментозное лечение включает несколько групп препаратов.

Альгинаты - обладают антиреф-люксным действием за счет создания барьера при забросе содержимого желудка в пищевод, в связи с чем уменьшают «кислотный карман» и нейтрализуют кислоту в области пищеводно-желудоч-ного перехода у больных с ГЭРБ. Создавая защитный барьер на поверхности желудочного содержимого, эти препараты способны значительно и длительно (более 4,5 ч) уменьшать количество как патологических кислых ГЭР, так и слабощелочных *дуоденогастроэзо-фагеальных рефлюксов,* создавая тем самым оптимальные физиологические условия для СО пищевода. Также аль-гинаты оказывают цитопротективное и сорбционное действие. Взаимосвязь этих препаратов с антисекреторными показала также положительные результаты при исследованиях. Прием альгина-тов производится по 10 мл 3-4 р/день через 30-40 мин после приема пищи и 1 раз на ночь.
Антациды - это ЛС, которые в результате химических реакций нейтрализуют или оказывают буферное действие на имеющуюся в желудке кислоту, не влияя при этом на ее продукцию. Антациды имеют вспомогательное значение в лечении ГЭРБ.

Назначение антацидной терапии преследует цель снижения кислотно-проте-олитической агрессии желудочного сока. Повышая внутрижелудочный pH, эти препараты устраняют патогенное действие соляной кислоты и пепсина на СО пищевода при возникновении рефлюкса.

В настоящее время антацидные средства выпускают в виде комплексных препаратов, основу которых составляют гидроокись алюминия, гидроокись или гидрокарбонат магния, т.е. невсасываю-щиеся антациды (алюминия фосфат, ал-гелдрат + магния гидроксид, магалфил[p] и др.).

Наиболее удобной лекарственной формой при лечении ГЭРБ являются гели.

Обычно антацидные препараты назначают 3 р/день через 40-60 мин после еды, когда чаще всего возникают изжога и ре-тростернальные боли, и на ночь.

Антациды можно применять как в качестве монотерапии редко возникающей изжоги, не сопровождающейся развитием эзофагита, так и в схемах комплексной терапии ГЭРБ, так как они эффективны в быстром устранении симптомов. Рекомендован прием данной группы препаратов через 1,5-2 ч после еды, при возникающих симптомах изжоги.

Адсорбенты (смектит диоктаэдриче-ский) оказывают комплексное действие: стабилизируют слизистый барьер ЖКТ, образуют поливалентные связи с глико-протеидами слизи, увеличивают ее количество, улучшают цитопротекторные свойства (в отношении отрицательного действия ионов водорода соляной кислоты, желчных солей, микроорганизмов и их токсинов), обладают селективными сорбционными свойствами, которые объясняются их дискоидно-кристалли-ческой структурой. Адсорбенты можно применять как в качестве монотерапии при клинических проявлениях неэрозивной рефлюксной болезни, так и в составе комплексной терапии ГЭРБ, особенно при смешанном (кислотный + желчный) рефлюксе. Смектит диоктаэ-дрический назначают по 1 пакетику (3 г) 3 р/день. *Прокинетики* относятся к препаратам патогенетического лечения ГЭРБ, могут применяться в составе комплексной терапии с *ИПП.* Обладают антирефлюксным действием. Они способствуют восстановлению физиологического состояния пищевода, усилению антропилорической моторики, приводящей к ускоренной эвакуации желудочного содержимого, повышению тонуса нижнего пищеводного сфинктера и тем самым уменьшению количества га-строэзофагеальных рефлюксов и времени контакта желудочного содержимого со слизистой пищевода, уменьшению количества преходящего расслабления нижнего пищеводного сфинктера (ПРНПС) и улучшению пищеводного клиренса путем стимуляции двигательной функции нижележащих отделов пищеварительного тракта. Прокинетики можно применять в составе комплексной терапии ГЭРБ вместе с ИПП.

К этой группе средств относятся мето-клопрамид, домперидон, итоприд, тегасе-род, баклофен.

Одним из первых препаратов этой группы был блокатор центральных дофаминовых рецепторов метоклопрамид. Препарат обладает поливалентным действием: усиливает высвобождение ацетилхолина в ЖКТ (стимулирует моторику желудка, тонкой кишки и пищевода), блокирует центральные дофаминовые рецепторы (действуя на рвотный центр и центр регулирования желудочно-кишечной моторики). Метоклопрамид повышает тонус нижнего пищеводного сфинктера, ускоряет эвакуацию из желудка, оказывает положительное влияние на пищеводный клиренс и снижает выраженность ГЭР. Недостатками метоклопрамида являются побочные эффекты: нежелательное действие на ЦНС (ГБ, бессонница, слабость, гинекомастия, усиление экстрапирамидных расстройств), а также невысокая эффективность.

Другим прокинетиком, применяющимся при рефлюкс-эзофагите, является домпе-ридон, который блокирует периферические дофаминовые рецепторы. Эффективность домперидона как прокинетического средства превышает таковую у метокло-прамида, при этом препарат не проходит через гематоэнцефалический барьер и практически лишен побочных действий на ЦНС. Домперидон применяют в дозе 10 мг на прием 4 р/сут.
Итоприд - прокинетик, воздействующий на дофаминовые рецепторы и ингиби-рующий ацетилхолинэстеразу. Усиливает моторику ЖКТ, преимущественно верхних отделов, ускоряет транзит по желудку, улучшает его опорожнение. Улучшает симптомы ГЭРБ, уменьшает частоту реф-люксов, не вызывая значимых побочных эффектов. Итоприд применяют в дозе 50 мг на прием 3 р/сут.

Баклофен - миорелаксант центрального действия, агонист GABA-рецепторов. Он обладает антирефлюксным эффектом у пациентов с ГЭРБ. В метаанализе 9 клинических исследований у 283 пациентов с ГЭРБ (2013 г.) показан убедительный клинический эффект препарата в виде достоверного уменьшения частоты ГЭР и кислых рефлюксов, к снижению частоты ПРНПС на 60%. Однако баклофен имеет плохой профиль безопасности, ассоциируемый с целым рядом побочных эффектов со стороны ЦНС (головокружение, ГБ, сонливость, утомляемость, тошнота и рвота), что является существенным препятствием для его применения в гастроэнтерологической практике. Отсутствует разрешение FDA на лечение ГЭРБ баклофеном.

ИПП. Составляют сегодня основу кис-лотоснижающей терапии независимо от этиологии болезни. Прогностически важным фактором эффективного лечения ГЭРБ является «правило Белла» - достижение 24-часового внутрижелудочного pH >4. ИПП на сегодняшний день обладают наиболее мощным и стойким кислотос-нижающим эффектом.

Прием данной группы препаратов оправдан при наличии как пищеводных,

так и внепищеводных проявлений ГЭРБ. Препараты подавляют активность фермента Н+, К+-АТФазы, находящегося на апикальной мембране париетальной клетки и осуществляющего последний этап синтеза соляной кислоты. ИПП считают наиболее эффективными и безопасными препаратами для лечения ГЭРБ. В клинических исследованиях ИПП постоянно демонстрируют наибольшую эффективность в лечении эрозивного эзофагита и купировании ГЭРБ-ассоциированных симптомов (рис. 3.5).

Преимущества лечения ИПП

Эффективная терапия первой линии в большинстве случаев, из-за их мощного и глубокого влияния на секрецию кислоты, что приводит к высокой скорости разрешения симптомов и заживлению пищевода.

Заживление эзофагита у 95% пациентов по сравнению с плацебо (134 исследования с участием 35 978 пациентов)

Удобство приема

Неинвазивность

Профилактика осложнений, рецидивов: суточный контроль желудочной секреции

Фармакологическая безопасность: избирательность накопления в организме

Есть ли недостатки при лечении ИПП

40% пациентов испытывают симптомы на фоне лечения ИПП:
ошибки дозирования, несоблюдение режима приема; дуоденогастральный рефлюкс; задержка опорожнения желудка; гиперчувствительность пищевода; сопутствующие психологические состояния

Побочные эффекты у 1–4% пациентов при длительном применении (больше 7–14 лет):
риск *Clostridium*-ассоциированной диареи; внебольничная пневмония; переломы костей; вмешательство в метаболизм антиагрегантов

Непрерывная поддерживающая терапия для контроля заболевания

Общие преимущества терапии ИПП и улучшение качества жизни, безусловно, перевешивают возможные недостатки у большинства пациентов

Рис. 3.5. Преимущества и недостатки ингибиторов протонной помпы при лечении эзофагита

Все ИПП проявляют достоверно более высокую активность, чем H_2-блокаторы: при однократном приеме в стандартных дозах все препараты данного класса способны снижать и удерживать кислотность желудка на уровне pH >4 (уровень, необходимый для получения нежного неде-формирующего рубца при дуоденальной язве,

заживления рефлюкс-эзофагита и эрадикации инфекции *H. pylori)* в течение 16-18 ч в сутки *(сравнительная антисекреторная эффективность препаратов группы ИПП представлена на рис. 3.6),* что объясняет лидирующее положение ИПП в лечении кислотозависимых и *H. pylori*-ассоциированных заболеваний и делает их препаратами выбора практически во всех клинических ситуациях, требующих значимого снижения кислотности.

Рис. 3.6. Алгоритм лечения при недостаточной эффективности ингибиторов протонной помпы при эзофагите

Рекомендованные стандартные дозы ИПП основного курса лечения в течение 4 нед: рабепразол по 20 мг в день, оме-празол по 20 мг 2 р/день, пантопразол по 40 мг в день, эзомепразол по 40 мг в день. При выявлении множественных эрозий пищевода (В-С/2-4-я стадия эзофагита), а также осложнений ГЭРБ продолжительность курса лечения любым препаратом из группы ИПП должна составлять не менее 8 нед. Все препараты класса ИПП сравнимы по антисекреторной эффективности и длительности поддержания внутриже-

лудочного pH >4. «Традиционные» ИПП (омепразол, лансопразол, пантопразол) рекомендуется принимать начиная с однократной дневной дозы перед завтраком за 30-60 мин до еды для максимального контроля pH. При использовании «новых» ИПП (рабепразол, эзомепразол) режимы дозирования относительно приема пищи могут быть более гибкими. После окончания курса терапии рекомендуется проведение повторного эндоскопического исследования.

В случае неполного заживления СО пищевода и/или сохранения типичных симптомов ГЭРБ после проведения полного стандартного курса лечения ИПП (4-8 нед) в стандартной (1 р/сут) дозе используется термин «рефрактерная ГЭРБ». Наиболее распространенной причиной снижения эффективности проводимой терапии является недостаточная приверженность больных лечению, т.е. несоблюдение ими рекомендаций по изменению образа жизни и правилам приема ИПП. Для представителей этой группы препаратов показано увеличение активности при приеме утром за 30 мин до еды.

При недостаточном эффекте от однократного приема утром можно попробовать изменить время приема ИПП или разделить дозу на два приема, что может быть предпочтительно, например, у пациентов с ночными симптомами или нарушениями сна.

Фактором риска развития рефрактерной ГЭРБ является высокая индивидуальная вариабельность эффектов ИПП, обусловленная генетическим полиморфизмом CYP2C19. Риск развития рефрактерности к терапии ИПП у «быстрых» метаболизаторов CYP2C19 выше, чем у «медленных» метаболизаторов. Генетический полиморфизм CYP2C19 оказывает влияние на фармакокинетику и фармакодинамику ИПП, обусловливая различия в выраженности их антисекреторного действия и клинической эффективности при ГЭРБ, имея выраженные межиндивидуальные и межэтнические различия. В европейской популяции отмечается высокая распространенность генетического полиморфизма CYP2C19 с преобладанием «быстрых» метаболизаторов - более 70%. При этом у «быстрых» метаболизаторов отмечается более низкая частота заживления эрозий СО пищевода. В качестве ИПП, наименее подверженного влиянию генотипа CYP2C19, предложен рабепразол, так как он метаболизируется другими ферментами (не CYP2C19).

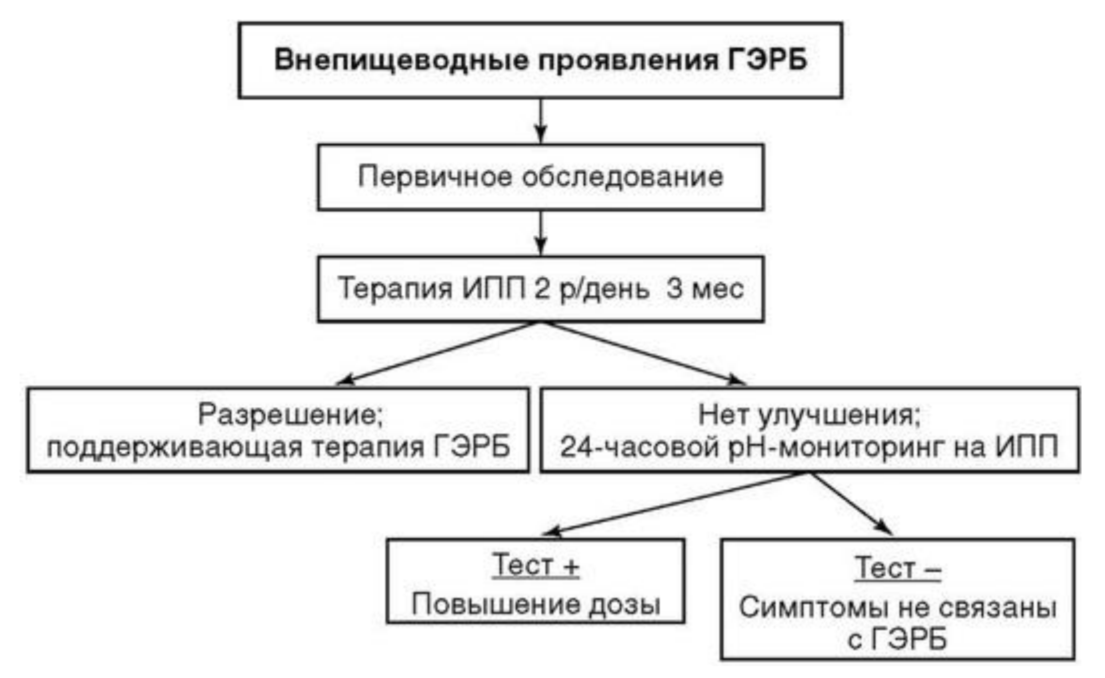


Рис. 3.7. Алгоритм лечения при внепищеводных проявлениях гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Хирургическое лечение гастроэзофагеальной рефлюксной болезни

Антирефлюксное хирургическое лечение показано при осложненном течении заболевания (повторные кровотечения, пептические стриктуры пищевода, развитие пищевода Барретта с дисплазией эпителия высокой степени, часто возникающие аспирационные пневмонии). Хирургическое лечение ГЭРБ более эффективно у пациентов с ее типичными проявлениями и при эффективности лечения ИПП.

Хирургическое лечение может быть более эффективным у пациентов с ГЭРБ, у которых имеются типичные проявления заболевания и лечение которых с помощью ИПП тоже эффективно. При неэффективности ИПП, а также при наличии внепищеводных проявлений хирургическое лечение будет менее эффективным.

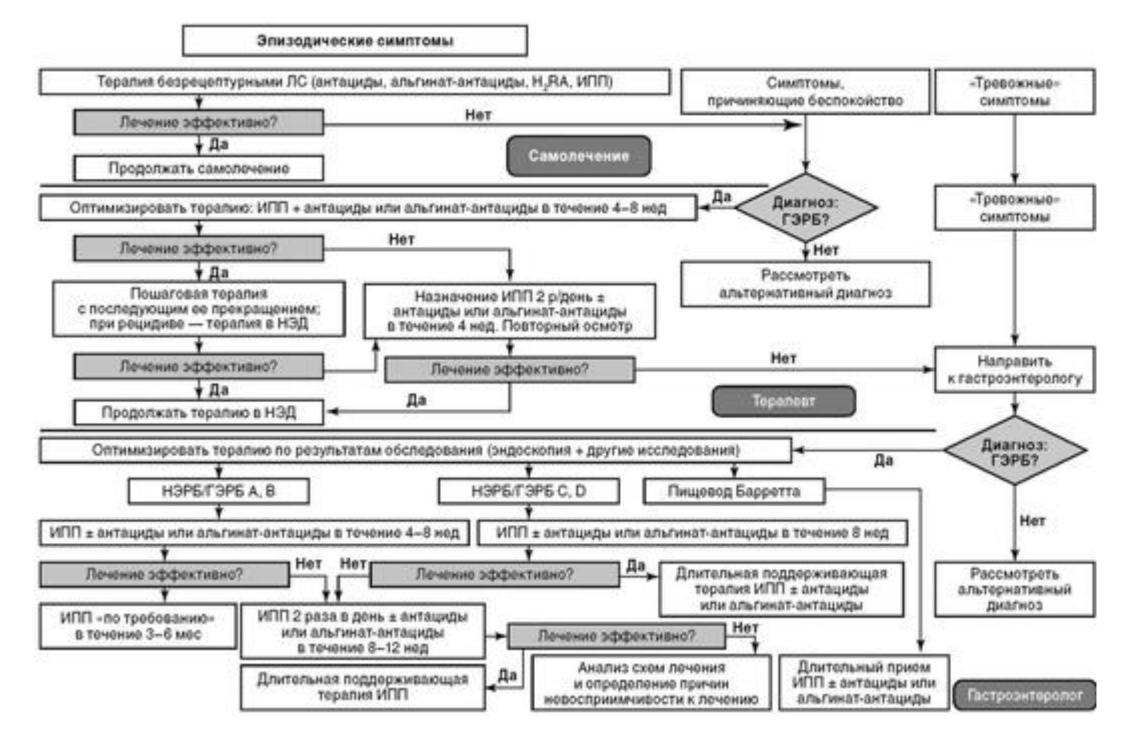


Рис. 3.8. Схема лечения

Таблица 3.23. Селективность прокинетиков к рецепторам

Препарат	Рецептор/механизм действия				
	$5\text{-}HT_4$	$5\text{-}HT_3$	$5\text{-}HT_2$	D_2	GABA
Метоклопрамид	Агонист	Антагонист	-	Антагонист	-
Домперидон	-	-	-	Антагонист	-
Итоприд	-	-	-	Антагонист	-
Прукалоприд	Агонист		-	-	-
Баклофен	-	-	-	-	Агонист

Литература

1. Ивашкин В.Т., Маев И.В., Трухманов А.С., Баранская Е.К., Дронова О.Б., Зайратьянц О.В., Сайфутдинов Р.Г., Шептулин А.А., Лапина Т.Л., Пирогов С.С., Кучерявый Ю.А., Сторонова О.А., Андреев Д.Н. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению гастроэзофагеальной рефлюксной болезни // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии. 2017. Т. 27, № 4. С. 75-95. DOI: 10.22416/1382-4376-2017-27-4-75-95.

2. Избранные лекции по клинической фармакологии / Под ред. Ю.Б. Белоусова. М.: МИА, 2016. С. 584. ISBN: 5998602706.

3. Морозов С.В., Кучерявый Ю.А. Лечение больных неэрозивной формой гастроэзофагеальной рефлюксной болезни. Современный взгляд на проблему. https:// www.lvrach.ru/2013/07/15435750/ - медицинский научно-практический портал «Лечащий врач». 2013-08-28 14-57.

4. Полунина Т.А. Гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь: алгоритм лечебной тактики. М.: Издательский дом «Русский врач», 2012 (10). С. 7-13.

Синдром избыточного бактериального роста

ЖКТ является местом обитания большого количества бактерий. Тонкая кишка - это территориально ограниченный участок с множеством одновременно существующих микроорганизмов. Бактериальный профиль тонкой кишки характеризуется относительным постоянством, поддерживается механизмами аутоста-билизации и подчиняется общебиологическим законам взаимодействия живых организмов и окружающей среды. В проксимальных отделах тонкой кишки грам-положительные аэробные виды бактерий являются наиболее распространенными, в то время как грамотри-цательные анаэробные бактерии чаще локализуются в дистальных отделах. Масса нормальной микрофлоры кишечника взрослого человека составляет более 2,5 кг, численность - 10^{14} КОЕ, а общий геном бактерий - ми-кробиом - включает 400 тыс. генов, что в 12 раз больше генома человека. У здоровых людей нормальная микрофлора кишечника поддерживается такими основными физиологическими механизмами, как уровень рН соляной кислоты в желудке, активность секреторной функции поджелудочной железы и холерез, моторика тонкой кишки и структурная целостность ЖКТ. Нарушение любого из этих защитных механизмов может привести к развитию СИБР в тонкой кишке.

СИБР - это патологическое состояние, в основе которого лежит увеличение числа нормальной микробной флоры и/или заселение тонкой кишки свыше 10^4 КОЕ в мл кишечного содержимого орофарингеальной флорой, флорой толстой кишки, сопровождающееся хронической диареей и мальабсорбцией (в первую очередь жиров и витамина B_{12}).

Важно отметить, что СИБР не является самостоятельным заболеванием, он сопровождается развитием ряда симптомов и синдромов, которые вносят свой вклад в клиническую картину болезни, на фоне которой он формируется.

Эпидемиология

СИБР был обнаружен в любой популяции от 0 до 20% практически здоровых лиц. При ряде заболеваний и клинических состояний выявлен СИБР (табл. 3.24).

У пациентов с болезнью Крона распространенность СИБР варьирует в зависимости от проводимого лечения: у пациентов, получающих лекарственную терапию, распространенность данного синдрома составляет около 18%, у пациентов, перенесших оперативное вмешательство, - около 40%. При остром дивертикулезе толстой кишки СИБР диагностировался в 60% случаев, такую распространенность объясняют замедлением кишечного транзита и обратной перистальтики. Достаточно широкий диапазон частоты регистрации СИБР при целиакии, особенно у пациентов, не отвечающих адекватно на аглютеновую диету.

Также установлено, что СИБР достаточно часто встречается у больных ЦП, имеющих латентную печеночную энцефалопатию; распространенность СИБР возрастает с увеличением класса ЦП по Чайлду-Пью.

Таблица 3.24. Распространенность синдрома избыточного бактериального роста при различных заболеваниях

Заболевание	СИБР, %
Болезнь Крона	25-88
Целиакия	9-67
Неспецифический язвенный колит	81
ХП	34-92
Синдром раздраженного кишечника	4-78
Лекарственная гипо- и ахлоргидрия	26-75
Гипотиреоз	54
Парентеральное питание	70

Этиология и патогенез

Этиология СИБР сложна и далеко не всегда может быть точно определена, но в той или иной степени она связана с нарушением эндогенных механизмов антибактериального контроля.

К факторам бактериального контроля относятся:

■ генетическая предрасположенность;

■ кислая желудочная среда;

■ нормальная моторно-эвакуаторная функция ЖКТ;

■ анатомические сфинктеры ЖКТ;

■ постоянный уровень внутрипросветного pH в разных биотопах;

■ состояние иммунной системы СО;

■ бактерицидные вещества, вырабатываемые СО (лизоцим, лактоферрин и др.);

■ фагоцитарная активность макрофагов СО;

■ секреторный IgA;

■ бактериальные колицины и микроцины (эндогенные пептидные антибиотики микробного происхождения).

В настоящее время описан ряд факторов, способствующих развитию СИБР (табл. 3.25).
Причинами ослабления и/или антибактериального барьера в желудке являются гипоили ахлоргидрия вследствие атрофии СО, состояние после гастрэктомии или резекции желудка.

Органические и функциональные заболевания кишечника сопровождаются хроническими нарушениями моторики тонкой и толстой кишки с преобладанием гипокинеза, что, в свою очередь, формирует тонкотолстокишечный стаз. Основными механизмами формирования СИБР в данном случае являются нарушение естественного пассажа и длительное нахождение нутриентов в просвете тонкой кишки.

Таблица 3.25. Факторы риска развития синдрома избыточного бактериального роста

Структурные нарушения кишки	Поражения СО тонкой кишки, дивертикулы, интестинальные структуры, тонко-толстокишечные фистулы
Хирургические вмешательства	Слепые петли, резекции тонкой кишки, илеоцекального клапана, кишечные анастомозы
Кишечная дисмоторика	Хроническая интестинальная псевдообструкция, диабетическая нейропатия, гастропарезы, склеродермия
Снижение продукции соляной кислоты	Атрофический гастрит, резекция желудка, супрессия продукции соляной кислоты (прием ИПП)
Другие	ЦП, ХП, синдром раздраженного кишечника, иммунодефи-циты, пожилой возраст, терапия антибиотиками и др.

ХП, сопровождающийся внешнесекреторной недостаточностью поджелудочной железы, часто сопровождается развитием СИБР. Возникает снижение выработки панкреатического сока, что, в свою очередь, приводит к несостоятельности антибактериального барьера в ДК, а также к нарушению пищеварения в верхних отделах ЖКТ, в первую очередь жиров.

Оказывают негативное влияние на микробный пейзаж кишечника различные диеты для похудения, «чистки» с применением объемных клизм и особенно гидроколонотерапия, которая имеет определенную популярность, но настойчиво не

рекомендуется гастроэнтерологами всего мира, так как грубо нарушает микробные биотопы.

Классификация

В зависимости от вида и количества микроорганизмов в 1 мл кишечного содержимого кишки выделяют 3 степени СИБР:

■ I - увеличение аэробной нормальной кишечной микрофлоры (>10^5-10^6 КОЕ/мл);

■ II - увеличение аэробной нормальной кишечной микрофлоры и появление анаэробных бактерий (>10^6-10^7 КОЕ/мл);

■ III - преобладание анаэробной флоры (обсемененность на уровне 10^9 КОЕ/мл и более).

Клиническая картина

Клиническая картина СИБР неспецифична и полиморфна. Клинические проявления СИБР складываются из местных (кишечных) симптомов, а также системных нарушений, обусловленных транслокацией кишечных бактерий и их токсинов во внутреннюю среду макроорганизма, нарушением процессов всасывания, иммунологическими расстройствами и др. (табл. 3.26).

Таблица 3.26. Клинические признаки синдрома избыточного бактериального роста

Характеристика СИБР	Клинические проявления
Неспецифические симптомы	Вздутие живота, дискомфорт в животе, боли в животе, диарея
Признаки мальабсорбции	Потеря массы тела, стеаторея, мальнутриция, отеки, гипопротеинемия
Дефицитные синдромы	B_{12}-дефицитная анемия, нормо- или микроцитарная ЖДА. Тетания при гипокальциемии (дефицит витамина D). Остеопороз. Полинейропатия (дефицит витамина B_{12})
Патология печени, ассоциированная с СИБР	Стеатогепатит. Внутрипеченочный холестаз ЦП класса тяжести В, С по Чайлду-Пью
Системные воспалительные процессы, обусловленные бактериальной транслокацией	Спонтанный бактериальный перитонит, бактериемия, сепсис, мезаденит, острый и хронический пиелонефриты, бактериурия
Другие клинические ассоциации	СРК, розацеа, синдром беспокойных ног

При СИБР выявляется снижение содержания и активности внутрипросветных и пристеночных ферментов за счет того, что они разрушаются бактериями, падает внутрикишечный уровень pH, снижается их концентрация в результате разведения кишечного содержимого, в результате чего развивается мальдигестия, а при наличии структурных повреждений энтеро-цитов - и мальабсорбция.

Также одним из частых последствий является формирование дисахаридазной недостаточности, в результате чего повышается осмолярность кишечного содержимого и снижается внутрипросветный уровень pH, что приводит к задержке жидкости в просвете кишки и развитию осмотической диареи, которая уменьшается или купируется после 24- или 48-часового голодания.

Наличие большого количества бактерий в проксимальных отделах тонкой кишки приводит к нарушению гидролиза и всасывания жира и к стимуляции интестинальной секреции воды и электролитов. Также отмечаются химические повреждения СО кишечника. В результате развивается секреторная диарея, которая не купируется после 24-часового голодания, и могут выявляться признаки воспаления и эрозии в СО двенадцатиперстной и тонкой кишки.

Реже может возникать дефицит жирорастворимых витаминов (витамины A, D, E, K) (вследствие мальабсорбции жиров).

Транслокация кишечных бактерий часто обнаруживается при СИБР. К факторам риска развития транслокации кишечных бактерий относятся присутствие условно-патогенных микроорганизмов и их токсинов, прием НПВП, ГК, цитоста-тиков, нарушение кровотока (абдоминальная ишемия, портальная гипертензия) и целостности СО кишечника и др. Основными органами-мишенями являются лимфатические узлы (развитие мезаденитов и наличие лимфангиэктазий СО кишки, например, «симптом манной крупы» в СО ДК), мочевыводящая система [возникновение бактериурии, острых и хронических пиелонефритов, мочекаменной болезни (МКБ)]; печень и билиарная система (формирование неалкогольного стеатоза, стеатогепатита и даже ЦП, а также воспалительных процессов внепеченочного билиарного тракта).
Большое значение придается циркуляции в крови и накоплению в тканях бактериальных токсинов, что вызывает активацию гуморальных иммунных реакций и формирование перекрестной иммунологической реактивности с развитием полиартралгий, реже - реактивных артритов, миалгий, аллергических дерматозов, пищевой псевдоаллергии.

Диагностика

СИБР следует предполагать у каждого пациента, жалующегося на симптомы метеоризма, схваткообразные боли в животе, сопровождающиеся диареей, стеатореей и/или потерей веса; данные симптомы могут возникать при длительной терапии ИПП и иммуносупрессорами.

В табл. 3.27 представлены методы диагностики СИБР.

Таблица 3.27. Диагностика синдрома избыточного бактериального роста

Физикальное обследование	Неспецифические признаки: метеоризм, диарея, послеоперационные рубцы, полинейропатия, розацеа
Лабораторные методы	Анемия, низкий уровень витамина B_{12}, признаки мальнутриции, повышенное содержание фолиевой кислоты и витамина К
Прямые тесты	Количественная оценка культуры содержимого просвета тонкой кишки
Непрямые тесты	Водородный, метановый, лактоза ^{13}С-уридин-дыхательные тесты
Другие методы	Общий анализ крови, общий анализ мочи, анализ кишечного содержимого на субстраты и метаболиты флоры
Инструментальные методы	Колоноскопия, рентгеноконтрастные исследования с бария сульфатом, КТ-энтерография
Пробная терапия антибиотиками	Клинический ответ на пробную терапию

Посев кала как метод диагностики оценки микрофлоры кишечника признан неинформативным, поскольку может дать представление лишь о микробном составе дистального отдела толстой кишки.

Золотым стандартом диагностики СИБР на сегодняшний день является интести-носкопия с аспирацией содержимого тонкой кишки и посевом аспирата на питательную среду. Данный метод позволяет с высокой вероятностью диагностировать СИБР, определить степень его тяжести, выявить контаминирующих бактерий и определить их чувствительность к антибактериальным препаратам. Однако интестиноскопия является исключительной мерой и должна выполняться у ограниченного числа больных. Данная процедура является инвазивной и требует общей анестезии. Также важно отметить, что не всегда помогает однократное исследование, так как на момент исследования представленность флоры может варьировать и есть вероятность получения ложноотри-цательных результатов.

Альтернативой диагностике СИБР является проведение дыхательных тестов. Данные тесты являются неинвазивны-ми, быстрыми и сравнительно дешевыми методами исследования. Дыхательные тесты с углеводсодержащими субстратами (лактулоза, глюкоза, ксилоза) основаны на способности кишечных бактерий метаболизировать различные вещества с последующей регистрацией в выдыхаемом воздухе их метаболитов - водорода и/или метана. В норме углеводсодержащие субстраты должны метаболизироваться толстокишечными бактериями. Соответственно, появление этих веществ раньше, чем они достигают толстой кишки, является маркером СИБР.
Одна из диагностических проблем, которые возникают при проведении дыхательных тестов, связана с выявлением двух пиков содержания водорода в выдыхаемом воздухе: ранний пик является тонкокишечным, а поздний - толстокишечным. При этом временные характеристики появления водородных пиков связаны с индивидуальными особенностями двигательной активности кишки. Существует базальный уровень водорода и метана, который составляет >20?, также существует серая зона, находящаяся в диапазоне от 10 до 20?. Если через 120 мин после употребления глюкозы уровень метана и/или водорода в выдыхаемом воздухе увеличивается на >12? относительно исходного, проба оценивается как положительная.

Нужно отметить, что важной особенностью дыхательных тестов является необходимость информирования пациентов перед тестированием о соблюдении ряда правил, направленных на минимизацию возникновения ложноположительных и ложноотрицательных результатов. Пациентам запрещается принимать углеводную пищу накануне вечером (хлеб, макаронные изделия), необходимо использовать ополаскиватель полости рта с антибактериальным эффектом непосредственно перед исследованием, запрещается курить и совершать физические нагрузки минимум за 2-3 ч до тестирования. В течение 24 ч перед тестом необходимо соблюдать диету с низким содержанием клетчатки. Кроме того, перед дыхательным тестом следует избегать приема антибиотиков и слабительных. Колебания pH в просвете кишечника влияют на углеводный обмен. Мальабсорбция углеводов может привести к возникновению ложноположительного результата. Необходим учет орофарингеальной микрофлоры.

Дополнительные методы диагностики синдрома избыточного бактериального роста

Важно заметить, что для определения СИБР сегодня существуют и другие диагностические тесты. Дополнительные косвенные методы диагностики СИБР основаны на определении повышения уровня метаболитов кишечных бактерий:
■ определение неконъюгированных и ко-роткоцепочечных жирных кислот фракции C2-C5 (уксусной кислоты, пропио-новой кислоты и N-масляной кислоты) в дуоденальном содержимом и в СО тонкой кишки методом газожидкостного хроматографического анализа;

■ оценка D-лактата в крови или моче, что позволяет дифференцировать СИБР от других метаболических причин;

■ определение кетожелчных кислот в содержимом ДК при избыточном росте грамотрицательных аэробных и неаэробных бактерий;

■ оценка p-аминобензойной кислоты в моче или мочевого индикана;

■ выявление повышения экскреции с мочой 4-гидроксифенилуксусной кислоты у пациентов с избыточном ростом бактерий, обладающих декарбоксилазой L-аминокислот.

Однако на сегодняшний день они не могут быть рекомендованы для рутинной диагностики.

Также может проводиться дополнительное обследование, которое может включать эндоскопическое и рентгенологическое исследования кишечника для выявления нарушений анатомического строения, оценки перистальтики ЖКТ. При биопсии СО тонкой кишки при СИБР обнаруживают изменения, в определенной степени сходные с целиакией.

Копрологическое исследование косвенно свидетельствует о СИБР по обнаружению «гепатогенной» стеатореи с увеличенным содержанием жирных кислот и снижением или отсутствием нейтрального жира, также имеет значение кислая реакция pH стула в сочетании с обнаружением йо-дофильной микрофлоры и увеличенным количеством переваренной растительной клетчатки.

Дифференциальная диагностика

Поскольку СИБР не является самостоятельным заболеванием, а лишь одним из проявлений основного заболевания, то дифференциальная диагностика и проводится среди этих заболеваний.

Лечение

На сегодняшний день не существует специально разработанных международных рекомендаций по лечению СИБР. Целью терапии СИБР является купирование клинических проявлений и связанных с ними метаболических расстройств. Важное место в терапии СИБР отводится лечению основного заболевания, которое привело к СИБР.

Лечебные мероприятия при СИБР включают:

■ воздействие на этиологические факторы развития СИБР;

■ проведение курсов антибактериальной терапии в случае невозможности ликвидировать факторы риска формирования

СИБР;

■ восстановление нормальной моторики тонкой кишки;

■ нутритивная поддержка у пациентов с дефицитом массы тела и гиповитами-нозами.

Несмотря на то что ликвидация факторов риска развития СИБР кажется оптимальным направлением в ведении данных пациентов, практически лишь у незначительной части из них этого возможно достигнуть. Как правило, указанные выше факторы сохраняются пожизненно, что лежит в основе рецидивирования или персистенции симптомов и метаболических последствий СИБР.

Немедикаментозная терапия

При СИБР показано ограничение потребления легкоусвояемых углеводов и исключение молока. При отсутствии противопоказаний возможно употребление фруктов, овощей и ягод, обладающих бактерицидными свойствами (редька, лук, редис, чеснок, морковь, яблоки, малина, черника, клубника). При СИБР назначаются пищевые волокна, однако их назначение должно быть индивидуальным (не более 25-35 мг/сут), так как их избыточное применение может ухудшить состояние. Также положительный эффект в лечебном питании оказывают кефир и йогурты, содержащие бифидобактерии.

Медикаментозная терапия

Ведущая роль в терапии СИБР отводится антибиотикам, назначение которых преследует цель не стерилизации тонкой кишки, а модификации состава тонкокишечных бактерий, максимально приблизив его к норме.

Антибактериальная терапия должна быть направлена на удаление грамотрицательных и анаэробных бактерий. Подход к назначению антибактериальных средств в основном эмпирический, но в то же время необходимо учитывать, что при избыточном бактериальном росте в тонкой кишке и при транслокации бактерий за пределы кишечника приоритетными являются всасывающиеся, а при нарушении микробиоты толстой кишки - невсасывающиеся препараты.
С этой целью используются несколько групп антибиотиков, которые представлены в табл. 3.28.

Таблица 3.28. Антибактериальные препараты первого выбора

Препарат	Дозировка
Ко-тримоксазол [сульфаметоксазол + триметоприм]	480-960 мг 2 р/день
Фуразолидон	100 мг 3 р/день
Ципрофлоксацин	500 мг 2 р/день
Амоксициллин + клавулановая кислота	875/125 мг 2 р/день
Метронидазол	250 мг 4 р/день или 500 мг 2 р/день
Налидиксовая кислота[р]	500 мг 3 р/день
Доксициклин	100 мг 1-2 р/день
Рифаксимин	200-400 мг 2 р/день

Возможно назначение комбинации *ци-профлоксацина* с *метронидазолом.* При отсутствии признаков транслокации кишечных бактерий назначается *рифаксимин* (эффективен в отношении аэробов и анаэробов) 800 мг/день в 2-4 приема 6 дней.

Продолжительность курса антибактериальной терапии должна составлять 7-10 дней. АБТ может проводиться ежеквартально и даже ежемесячно, то есть по мере необходимости (при рецидиве симптомов СИБР), но со сменой препаратов в очередных курсах.

Возможно применение различных адсорбентов, особенно за счет их способности к элиминации эндотоксина, что, учитывая его патогенез, немаловажно при СИБР. Применение *сорбентов* наиболее оправдано коротким курсом (до 10 дней) с последующим назначением *пре- и про-биотиков* с целью восстановления нарушенного метаболизма.

Пробиотики - это живые микроорганизмы, которые оказывают благоприятные эффекты на физиологические функции, биохимические реакции организмы через оптимизацию его статуса.

Пробиотики быстро купируют диарею, явления эндотоксикоза, улучшают нутритивный статус, предотвращают транслокацию бактерий.

Одновременно с пробиотиками для получения более стойкого клинико-морфологического эффекта рекомендуется назначение *лактулозы* или препарата *Хилак форте*[♠] (концентрат обмена веществ нормальной микрофлоры).

Возможно назначение *пребиотиков.* Пребиотики - это препараты немикробного происхождения, оказывающие благоприятный эффект на организм путем избирательной стимуляции роста нормальной кишечной микрофлоры. Пребиотики назначают для профилактики транслокации фекальной микрофлоры в тонкую кишку (в качестве поддерживающей терапии).

Прокинетические средства, назначение которых препятствует избыточному бактериальному росту в тонкой кишке, являются важным дополнением к АБТ СИБР. Прокинетики снижают избыточный рост бактерий в тонкой кишке. В то же время у значительной части пациентов с СИБР моторные нарушения носят разнонаправленный характер. При этом наблюдается значительное многообразие сочетаний гипер- и гипокинетических дискинезий в различных отделах

пищеварительного тракта, что создает значительные трудности в выборе адекватной терапии, когда для нормализации моторных нарушений в одной зоне требуется спазмолитик, а в другой - прокинетик. Наиболее частыми сочетанными нарушениями при СИБР являются гипомоторная дискинезия двенадцатиперстной и тонкой кишки со спазмом сфинктера Одди и/или спастической дискинезией толстой кишки. Для купирования сочетанных моторных нарушений и связанного с ними болевого синдрома перспективным является использование препаратов, способных нормализовать моторику, независимо от ее исходного состояния, а также влияющих на висцеральную чувствительность ЖКТ и участвующих в антиноцицептивных механизмах контроля боли. В терапии СИБР показано курсовое назначение тримебутина по 200 мг 3 р/день не менее 30 дней.

Частое сочетание СИБР и ХП, осложненного развитием внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, требует обязательной коррекции дефицита ферментов путем назначения заместительной ферментной терапии. Заместительная ферментная терапия в большинстве случаев может уменьшить выраженность симптомов внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы, ассоциированных с хроническим панкреатитом, а также привести к регрессии СИБР.

Активность ферментных препаратов определяется содержанием в них липазы. Соответственно, дозы препаратов панкреатина подбираются по количеству в них липазы.
Пациентам с клинически выраженной стеатореей рекомендуется назначение заместительной ферментной терапии на основании клинических данных. Абсолютными клиническими показаниями для заместительной ферментной терапии являются:

■ стеаторея при потере с калом более 15 г жира в сутки;

■ прогрессирующая трофологическая недостаточность;

■ стойкий диарейный синдром и диспепсические жалобы;

■ сочетание признаков экзокринной недостаточности с наличием болевого абдоминального синдрома, типичного для поражения поджелудочной железы.
Рекомендуемая минимальная доза для начального лечения составляет 25 00040 000 ЕД липазы на основной прием пищи и 10 000-25 000 ЕД липазы - на промежуточный.

Эффективность проводимой терапии может определяться по прибавке массы тела и снижению выраженности симптомов: любые сомнения в эффективности проводимого лечения следует расценивать как показания к лабораторному и инструментальному контролю заместительной ферментной терапии.

При недостаточной эффективности заместительной ферментной терапии в начальных дозах следует удвоить дозу панкреатина.

Пациентам с сохраняющимися симптомами, несмотря на прием в максимальных дозах ферментных препаратов, следует назначать терапию, подавляющую желудочную секрецию.

Всем пациентам с симптомами СИБР показано в/м введение витамина B_{12} по 1000 мкг ежедневно в течение 5-7 дней, даже без исследования его содержания в крови, в дальнейшем при невозможности ликвидировать этиологический фактор СИБР - 1000 мкг ежемесячно. Коррекция дефицита других витаминов и микроэлементов проводится при наличии клинико-лабораторных признаков их нарушений. Примерная схема лечения СИБР.

1. Антибактериальная терапия, пре-

параты первого выбора. Ципрофлоксацин 500 мг 2 р/день или ципрофлоксацин 500 мг 2 р/день + метронидазол 500 мг 2 р/день или норфлоксацин 400 мг 2 р/день или амоксициллин + клавулановая кислота 1000 мг 2 р/день в течение 7-10 дней или рифаксимин (при отсутствии признаков транслокации кишечных бактерий) 800 мг/день в 2-4 приема 6 дней. АБТ может проводиться ежеквартально и даже ежемесячно, то есть по мере необходимости (при рецидиве симптомов СИБР), но со сменой препаратов в очередных курсах.

2. Цианокобаламин по 1000 мкг в/м 1 раз в день 5-7 дней.

3. Тримебутин по 200 мг 3 р/день не менее 30 дней при наличии болевого абдоминального синдрома, обусловленного моторными расстройствами кишечника.

4. Липазапо 25 000-40 000 Ед с основным приемом пищи и 10 000-25 000 Ед с промежуточным приемом пищи.

5. Хилак® форте• по 40-60 капель 3 р/день до или во время еды 10-14 дней или Лактулоза 5-10 мл в день до 6 мес или Бактистатин по 1-2 капсуле 2 р/день во время завтрака и ужина 10-14 дней (рис. 3.9).

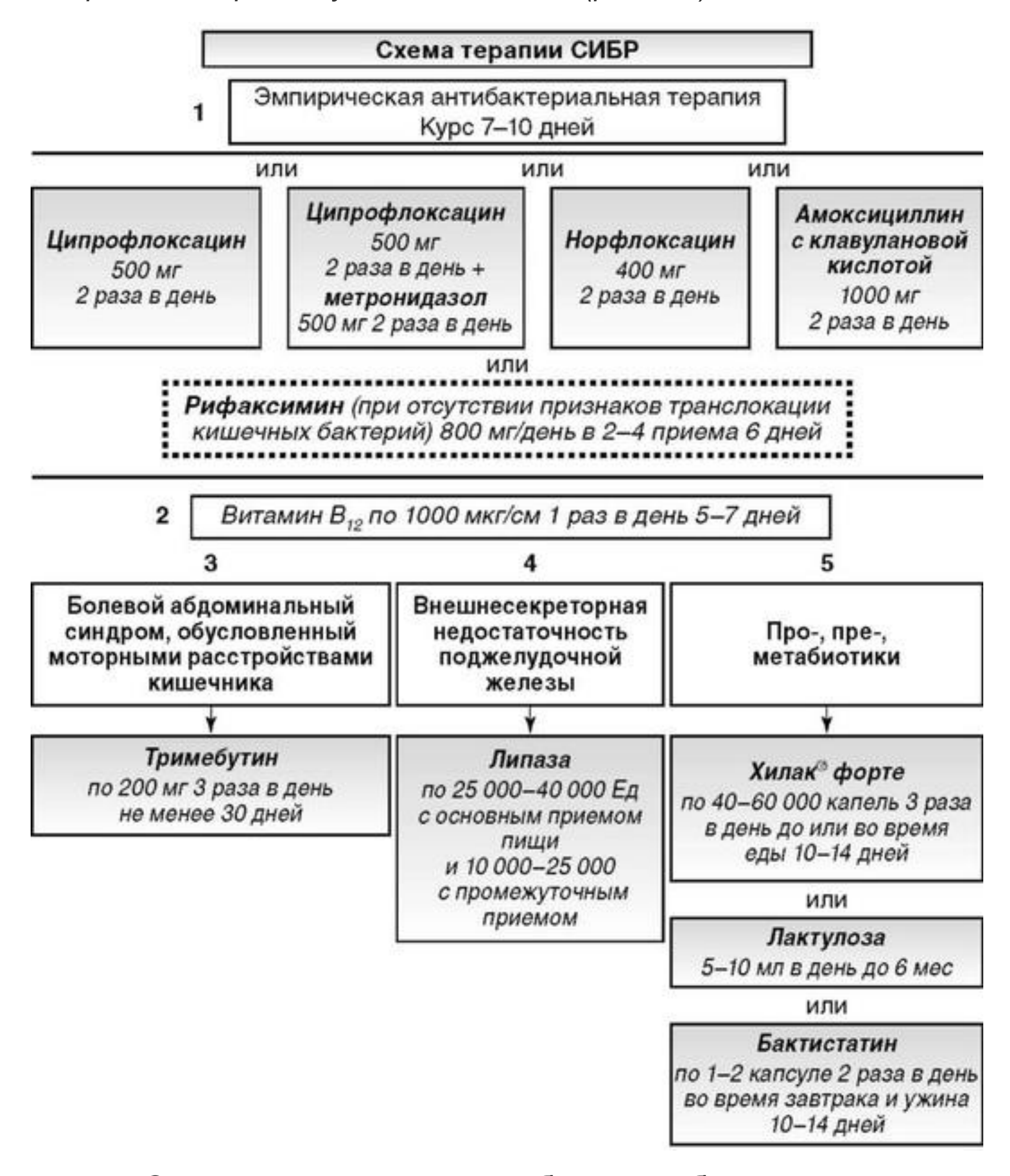


Рис. 3.9. Схема терапии синдрома избыточного бактериального роста

Литература

1. Маев И.В., Кучерявый Ю.А., Андреев Д.Н., Ивашкина Н.Ю. Синдром избыточного бактериального роста в тонкой кишке: клиническое значение, критерии диагностики и терапевтическая тактика // Журнал для непрерывного медицинского образования врачей. 2016. № 3. С. 118125.

2. Топчий Т.Б., Минушкин О.Н., Скиби-на Ю.С., Евсикова А.Е. Синдром избыточного бактериального роста в клинической практике // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2017. № 3. С. 71-78.

3. Урсова Н.И. Синдром избыточного бактериального роста: от понимания проблемы к лечению // Медицинский совет. 2017. № 1. С. 198-203.

4. Яковенко Э.П., Агафонова Н.А., Яковен-ко А.В., Иванов А.В. и др. Антибиотики, пребиотики, пробиотики, метаболики при избыточном бактериальном росте в тонкой кишке // Трудный пациент. 2018. Т. 16, № 4. С. 16-22.

Глава 4. Болезни гепатобилиарного тракта и поджелудочной железы

Указатель описаний ЛС

Противовирусные

Интерфероны

Интерферон альфа-2b рекомбинантный человеческий

Цепэгинтерферон альфа-2b

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

Ламивудин

Энтекавир

Телбивудин

Тенофовир

Рибавирин

Иммуносупрессивные препараты

Азатиоприн

Глюкокортикоиды

Преднизолон

Метилпреднизолон

Будесонид

Гепатопротекторы

Фосфолипиды

Адеметионин

Метионин

Желчные кислоты/ аналоги

Урсодезоксихолевая кислота *Обетихолевая кислота*ᵖ

Препараты при лечении холестатического кожного зуда

*Холестирамин*ƒ *РифампицинНалтрексонСертралин*

Специфические детоксицирующие средства

D-пеницилламин

Цинка сульфат *Цинка ацетат*

Производное метионина

Адеметионин

Эссенциальные фосфолипиды АМКР

Спиронолактон

Петлевые диуретики

Фуросемид

Антибиотики

НеомицинАмпициллин

Ингибиторы протонной помпы

Омепразол

Лансопразол

Пантопразол

Рабепразол

Эзомепразол

Декслансопразол

Пищеварительные ферментные препараты

Панкреатин

Блокаторы М3-

и N-холинорецепторов

Гиосцина бутилбромид

Спазмолитики миотропного действия

Тримебутин

Папаверин

Дротаверин

Мебеверин

Гимекромон

Антидепрессанты

Амитриптилин

Хронические гепатиты

Хронический гепатит (ХГ) - воспалительное заболевание печени любой этиологии, продолжающееся 6 мес и более и потенциально способное приводить к ЦП или сочетаться с ним.

Классификация

До сих пор актуальна классификация, принятая на Всемирном конгрессе гастроэнтерологов в Лос-Анджелесе в 1994 г.

Согласно этой классификации, по этиологии и патогенезу выделяют следующие формы.

1. Хронический вирусный гепатит.

- Хронический вирусный ГВ.

- Хронический вирусный ГВ с δ-агентом (или хронический вирусный гепатит D).

- Хронический вирусный гепатит С.

- Хронический вирусный гепатит (возбудитель не верифицирован).

2. Аутоиммунный гепатит (АИГ).

3. Хронический гепатит, не классифицируемый как вирусный или как аутоиммунный (криптогенный гепатит).

4. Хронический лекарственный гепатит.

5. Первичный билиарный ЦП.

6. Первичный склерозирующий холангит (ПСХ).

7. Заболевание печени Вильсона-Коновалова.

8. Болезнь печени вследствие недостаточности α_1-антитрипсина.

Диагностика

Основным моментом диагностики является подробный сбор анамнеза и жалоб.

■ Физикальное обследование.

■ Клинический анализ крови.

■ Биохимический анализ крови [АЛТ, АСТ, γ-глута-милтранспептидаза (ГГТП), ЩФ, билирубин, альбумин, γ-глобулины].

■ Коагулограмма [протромбиновое время (ПВ)].

■ Всем пациентам необходимо проводить УЗИ печени.

■ Лабораторная диагностика вирусной инфекции.

■ Иммунологические исследования.

■ Биопсия печени.

Хронические вирусные гепатиты

Группа инфекционных заболеваний, характеризующихся преимущественным поражением печени, которые чаще всего являются исходом острых гепатитов В, С, D. В настоящее время выделяют вирусные гепатиты А, В, С, D, Е, однако острые гепатиты А и Е обычно завершаются выздоровлением и для них не характерна хронизация процесса.

Хронический гепатит В

Хронический ГВ - заболевание, в основе которого лежит поражение печени HBV, продолжающееся более 6 мес, морфологически проявляющееся воспалительными, некротическими и фибротическими изменениями печеночной ткани различной степени тяжести.

Эпидемиология

Более 240 млн человек во всем мире инфицированы HBV. В РФ насчитывается около 3 млн носителей HBV и больных хроническим ГВ.

Этиология и патогенез

HBV (частица Дейна) - ДНК-содержащий вирус диаметром 42 нм из семейства *Hepadnaviridae.* В организме человека репликация и сборка вируса происходят только в гепатоците.

Интеграция вирусного генома в геном клетки хозяина происходит редко, так как этого не требуется для вирусной репликации. Однако это один из важнейших механизмов онкотрансформации гепатоцита.

Пути заражения этим вирусом: парентеральный, бытовой, вертикальный и половой.

Инкубационный период в среднем составляет от 60 до 90 дней.

ХГ чаще всего развивается на фоне латентного течения заболевания, однако может развиться и непосредственно после острого эпизода.

Самым основным патогенетическим фактором является усиленный иммунный ответ, вследствие которого идет сильное повреждение гепатоцитов, являющийся основной причиной развития ЦП.

Причина внепеченочных проявлений инфекции заключается в неадекватной иммунной реакции и присутствии вируса в клетках системы мононуклеарных фагоцитов. К таким иммунным синдромам относят: мембранозную нефропатию (МН), криоглобулинемию, узелковый периарте-риит, миокардит и т.д.

В ходе естественного течения хронической HBV-инфекции выделяют несколько фаз, которые не обязательно сменяются последовательно.

1. Фаза «иммунной толерантности» регистрируется, как правило, у молодых, инфицированных в детстве людей, продолжается в среднем до 20-30-летнего возраста, характеризуется отсутствием иммунного реагирования на инфекцию вирусного ГВ, вследствие чего у них не регистрируется гистологическая активность гепатита, показатели АЛТ и АСТ в норме, определяется очень высокий уровень виремии - 10^8 МЕ/мл и выше.

2. Иммуноактивная фаза, или стадия иммунного клиренса, характеризуется клинико-лабораторной картиной гепатита различной степени гистологической активности, повышением активности АЛТ и АСТ, высоким уровнем виремии (106-1010 МЕ/мл) на фоне сохраняющегося HBeAg и отсутствием анти-HBe. В основе патогенеза этой стадии лежит иммуноопосредованный лизис гепатоцитов, инфицированных HBV. Длительность этой фазы варьирует от нескольких лет до десятилетий.

3. Фаза реактивности развивается при иммуносупрессивном состоянии пациента, так как он из состояния неактивного носительства переходит в фазу реактивации HBV-инфекции. При таком условии снова будут выявляться признаки хронического HBeAg-негативного ГВ с высоким уровнем виремии, повышенной АЛТ и гистологически подтвержденным активным гепатитом.
4. Латентная фаза HBV-инфекции - о ней можно говорить лишь в том случае, если HBsAg не определяется современными лабораторными методами. Часто при латентной инфекции в крови могут выявляться анти-HBc, а уровень виремии, как правило, низкий.

Клиническая картина

Специфических симптомов при хроническом вирусном ГВ нет, основными симптомами являются недомогание и беспричинная слабость. Зачастую заболевание проходит без клинической симптоматики.

Объективно иногда можно выявить пальмарную эритему, сосудистые звездочки. При пальпации и перкуссии можно определить гепатомегалию. Такие проявления, как

портальная гипертензия, отечно-асцитический синдром, энцефалопатия, начинаются при переходе в ЦП.

В 10-20% случаях отмечаются внепече-ночные проявления, такие как МН, узелковый полиартериит, криоглобулинемия, болезнь Джанотти, связано это с образованием аутоантител, реагирующих с компонентами нормальных тканей.

Диагностика

Лабораторная диагностика HBV-инфекции основана на выявлении в сыворотке крови антигенов вируса и АТ к ним методом ИФА, иммунохемилюминесцентного анализа и других, а также обнаружении ДНК вируса в сыворотке крови с помощью методов молекулярной биологии.

HBsAg (поверхностный антиген HBV) - основной скрининговый маркер HBV, сохранение которого в сыворотке крови более 6 мес указывает на хроническую HBV-инфекцию. Обнаруживается в сыворотке крови через 4-6 нед от момента инфицирования.

HBeAg - маркер репликации вируса. Является одним из ключевых маркеров при обследовании больных хроническим ГВ, необходим для определения фазы течения инфекции и контроля эффективности терапии.

AntiHBc - АТ к ядерному белку вируса. АТ класса IgM выявляют при остром ГВ, а АТ класса G - маркер как перенесенной, так и хронической HBV-инфекции. Последние сохраняются пожизненно
и могут быть единственным серологическим признаком латентной формы инфекции.

Уровень HBV ДНК в сыворотке крови (виремия, вирусная нагрузка) - основной показатель репликации вируса. Для выявления ДНК вируса используют различные методы (ПЦР, ПЦР в реальном времени, обратная гибридизация с зондами, прямое секвенирование и пр.). Определение ДНК вируса необходимо для постановки диагноза, определения фазы заболевания, для выбора тактики лечения и последующего наблюдения за эффективностью терапии.

Для оценки стадии заболевания (стадии фиброза), его прогрессирования проводят пункционную биопсию печени с последующим гистологическим исследованием ткани или неинвазивные тесты.

Морфологические признаки HBV-инфекции. В биоптатах печени обнаруживают следующие изменения: гидропи-ческую дистрофию гепатоцитов, ацидофильные тельца (Каунсильмена), очаги некроза гепатоцитов, лимфогистиоци-тарную инфильтрацию, фиброз, «матово-стекловидные» гепатоциты - накопление в цитоплазме HBsAg; «песочные» ядра - маркер HBcAg.

В качестве неинвазивных методик для оценки стадии фиброза печени применяют следующие методы: ультразвуковую эластографию (фиброскан), акустическую импульсно-волновую эластографию, МРТ, сывороточные маркеры (прямые и косвенные), дыхательные тесты. Из всех методик эластография (фиброскан) является наиболее изученной методикой, обладающей высокой диагностической точностью в отношении определения цирроза.

Лечение

В настоящее время для лечения хронического ГВ используются интерферон альфа, в основном пегилирован-ный (ПегИФНα-2b), и нуклеозидные/ нуклеотидные аналоги (ламивудин, энтекавир, телбивудин и тенофовир) (табл. 4.1).

Таблица 4.1. Схема лечения вирусного гепатита B

Диагноз	Схемы лечения
Хронический ГВ, ассоциированный с репликацией «дикого» штамма HBV (ДНК HBV+; HBeAg+): а) с повышением АЛТ, АСТ; б) с нормальным уровнем АЛТ, АСТ	А. Монотерапия: интерферон альфа-2b 5-6 млн 3 раза в неделю в течение 6 мес, или 10 млн 3 раза в неделю - 3 мес, или ламивудин 100 мг 1 раз в день 12 мес и более (схема второго выбора). Б. Ламивудин 100 мг 1 р/день 12 мес
Хронический ГВ, ассоциированный с репликацией «мутантного» штамма HBV (ДНК HBV+; HBeAG-)	Ламивудин 100 мг 1 р/день 12 мес и более
Хронические заболевания печени, ассоциированные с нерепликативной фазой HBV (HBsAg+; ДНК HBV-)	Симптоматические средства

Профилактика

Современные вакцины, содержащие рекомбинантный HBsAg, обеспечивают выработку защитного титра АТ (antiHBs) у 95% детей и 90% взрослых. У 30-50% пациентов, не ответивших на стандартный курс вакцинации, повторный курс приводит к выработке достаточного титра АТ. Вакцинация обеспечивает длительную и надежную защиту от инфицирования. Вакцинацию проводят в три этапа с интервалом 1 и 6 мес. Переносимость хорошая. Ревакцинацию осуществляют каждые 5-7 лет.

Хронический гепатит D

Хронический гепатит D - форма вирусного гепатита, которая чаще всего развивается после острой формы вирусного гепатита D и протекает в виде суперинфекции у больных с вирусов HBV.

Особенность гепатита D - высокая частота формирования ЦП (70% случаев в течение 5-10 лет, 15% - через год).

Гепатит D вызывается гепатотропным, дефектным RJV.A-вирусом, для репликации и формирования которого необходимо обязательное присутствие HBV.

Однако репликация вируса гепатита D (HDV) происходит независимо от HBV, после того как RNA HDV попадает в клетки.

Эпидемиология и факторы риска

Пути передачи HDV-инфекции, а также группы риска сходны с HBV-инфекцией.

Патогенез

Основной особенностью патогенеза HDV-инфекции является ведущая роль HDV по сравнению с HBV. При этом активная репликация HDV чаще приводит к подавлению репродукции HBV. Раз-личны и характеристики повреждающего действия. HDV оказывает прямое цито-патическое действие. Это подтверждается более ранним появлением цитолитиче-ского синдрома и более коротким инкубационным периодом. Однако значимость иммунного ответа также важна в связи с широким диапазоном вариантов течения HDV-инфекции - от латентных форм до клинически манифестных, в том числе крайне тяжелых.

Клиническая картина

Вирусный гепатит D может протекать как клинически бессимптомно, так и с остро развернутыми клиническими синдромами. У большинства больных заболевание протекает волнообразно с повторными клинико-ферментативными обострениями, сопровождающимися нарастанием желтухи, симптомов интоксикации, развитием

отечно-асцитического синдрома, эпизодами лихорадки, проявлением сыпи на коже, нарушениями белково-синтетической функции печени.

Диагностика

Учитывая нарушение белково-синтети-ческой функции печени, при лабораторном исследовании выявляются диспротеи-немия (снижение содержания альбумина, увеличение содержания γ-глобулиновой фракции), снижение ПВ, нарушения гемостаза, выраженная гиперферментемия (значительное повышение АЛТ и АСТ в сыворотке крови).

В сыворотке крови при серологической диагностике выявляются соответствующие маркеры HDV-инфекции: antiHDV-антитела к δ-антигену HDV.

Хронический гепатит D нередко сопровождается аутоиммунными нарушениями: в сыворотке крови выявляются различные аутоантитела (антинуклеар-ные, антигладкомышечные и др.). Почти у 15% пациентов с хроническим гепатитом D выявляются аутоантитела против микросомальных мембран печени и почек (antiLKM3).

Морфологическая картина

При исследовании биоптата печени обнаруживают признаки, аналогичные изменениям при хроническом ГВ. При хроническом гепатите D наблюдаются более выраженные воспалительные и некротические изменения в дольках в сочетании с выраженным перипортальным гепатитом.

Лечение

Единственным методом лечения с доказанной эффективностью является интерферонотерапия. Интерферонотера-пия проводится введением больших доз стандартного интерферона (5-10 млн МЕ в день), 3 раза в неделю.

Хронический гепатит С

Вирусный гепатит С - антропонозное инфекционное заболевание с гемокон-тактным механизмом передачи возбудителя, характеризуемое легким или субклиническим течением острого периода болезни, продолжающееся более 6 мес, в основе которого лежат инфицирование и поражение печени HCV, и манифестирующее морфологически некротическими, воспалительными и фибротическими изменениями печеночной ткани.
HCV - вирус диаметром 50 нм, покрытый оболочкой и содержащий одноцепо-чечную линейную молекулу рибонуклеиновой кислоты (РНК). HCV относят к классу *Flaviviridae,* роду *Hepacivirus.*

Инфекция HCV широко распространена по всему миру. Официальная статистика свидетельствует о возможном выявлении хронического гепатита С приблизительно у 71 млн человек в мире. Наиболее значительные пути заражения, по которым происходит массивная передача возбудителя, - переливание крови и ее продуктов, инъекции,гемодиализ, трансплантация органов. Роль полового, вертикального и перинатального путей заражения несущественна и, как правило, связана с дополнительными факторами риска. В 40% случаев не удается установить путь передачи возбудителя.

После инфицирования в организме развивается как неспецифический, так специфический иммунный ответ, несмотря на это, HCV обладает феноменом ускользания от иммунного ответа хозяина за счет высокой мутационной способности, в связи с чем редко приводит к саморазрешению инфекции и не защищает от реинфекции HCV.

Одним из характерных морфологических признаков вирусного гепатита С является жировая дистрофия гепатоцитов, которая, в свою очередь, развивается из-за выраженного цитопатического эффекта вируса.

Клиническая картина при хроническом гепатите С чаще всего не выражена или выражена слабо и неспецифически. Пациенты редко жалуются на слабость, иногда на тупую непостоянную боль в верхнем правом квадранте живота. Как правило, физикальный осмотр помогает выявить заболевание уже только на стадии ЦП.

К настоящему времени при хроническим гепатите С описано большое количество внепеченочных поражений. Наиболее доказана роль HCV в развитии смешанной криоглобулинемии, в том числе и криогло-булинемического гломерулонефрита. Кроме того, с HCV ассоциированы такие заболевания, как В-клеточная неходжкинская лимфома, иммунная тромбоцитопения, синдром Шегрена, аутоиммунный тире-оидит, красный плоский лишай, поздняя кожная порфирия.

Диагностика

Основными диагностическими критериями хронического гепатита С являются: повышение уровня АЛТ, обнаружение в сыворотке крови antiHCV и HCV РНК.

Пункционная биопсия печени как золотой стандарт диагностики хронических гепатитов требует строгого выполнения ее правил в условиях специализированных отделений и наличия квалифицированных морфологов.

Для хронического гепатита С характерны участки крупнокапельной жировой дистрофии гепатоцитов, агрегация лим-фоидных клеток в портальных трактах с образованием в части случаев лимфоидных узелков, пролиферация эпителия желчных протоков, лимфогистиоцитарная инфильтрация портальных трактов и перипортальная инфильтрация, некрозы гепатоцитов, чаще фокальные, но могут быть ступенчатые и мостовидные некрозы, фиброз.

Лечение

Традиционно для лечения HCV-ин-фекции использовали интерферон альфа, пегилированные интерфероны и рибави-рин (табл. 4.3).

Интерферон альфа по 3 МЕ через день подкожно в сочетании с рибавирином от 800 до 1200 мг/сут (в зависимости от веса пациента).

Пегилированный интерферон альфа-2а в дозе 180 мкг в неделю подкожно или цепэгинтерферон альфа-2b в дозе от 50 мкг до 120 мкг (в зависимости от веса пациента) в сочетании с рибавирином.

Таблица 4.2. Системы на основе сывороточных маркеров фиброза

Метод	Сывороточные маркеры	Этиология
APRI	АСТ, тромбоциты	HCV, HBV
Фибротест	γ-Глютамилтрансфераза (ГГТ), гаптоглобин, билирубин, A_1-аполипопротеин, α_2-макроглобулин	HCV, HBV, неалкогольный стеатогепатит (НАСГ)
Forms индекс	Возраст, ГГТ ХС, тромбоциты	HCV, HBV
FIB-4	Возраст, АЛТ, АСТ, тромбоциты	HCV, HBV, НАСГ
Фиброметр	Тромбоциты, ПВ, макроглобулин, АСТ, гиалуронат, возраст, мочевина	HCV, HBV, НАСГ
Hepascore	Возраст, пол, α_2-макроглобулин, гиалуронат, билирубин, ГГТ	HCV
Тест на выраженный фиброз печени	N-терминальный пропептид коллагена типа III, гиалуронат, тканевые ингибиторы матричных металлопротеиназ-1, возраст	HCV, HBV, НАСГ
Фиброиндекс	Тромбоциты, АСТ γ-глобулин	HCV

Фиброспект	α_2-Макроглобулин, гиалуронат, тканевые ингибиторы матричных металлопротеиназ-1	HCV

Таблица 4.3. Режим дозирования препаратов, используемых для лечения хронических вирусных гепатитов

Препарат	Хронический гепатит B	Хронический гепатит C	Хронический гепатит D
Рекомбинантный интерферон альфа	10 млн МЕ 3 раза в неделю или 5 млн МЕ в сутки - 16-24 нед	3 млн МЕ 3 раза в неделю - 48 нед	5 млн МЕ/сут или 10 млн 3 раза - 12 нед
Цепэгинтерферон альфа-2b	Схема не разработана	0,6-2,0 мкг/кг 1 раз в неделю - не меньше 6 мес	Не используется
Пегилированный интерферон альфа-2a	180 мкг 1 раз в неделю - 12 мес	180 мкг 1 раз в неделю - 6 или 12 мес в зависимости от генотипа	Схема индивидуальна
Ламивудин	0,1 г/сут - 12 мес	Не используется	Не используется
Комбинированная терапия рибавирин + пегилированный интерферон альфа-2a	Не используется	Рибавирин 1,0 г/сут (масса тела до 75 кг) + пегилирован-ный интерферон альфа-2a 180 мкг 1 раз в неделю 24 нед при генотипах 2, 3, 48 нед при генотипе 1	Рибавирин 1,0 г/сут (масса тела до 75 кг) + интерферон альфа-2a 3 млн МЕ 3 раза в неделю - 48 нед

Аутоиммунный гепатит

АИГ - хроническое воспалительное заболевание печени неизвестной этиологии, характеризующееся особыми иммунными и аутоиммунными нарушениями и появлением в сыворотке крови широкого спектра аутоантител.

Распространенность АИГ в Европе и США составляет от 3 до 17 случаев на 100 тыс. населения. Соотношение женщин и мужчин среди заболевших составляет 4:1. Более чем у половины больных первые симптомы появляются в возрасте от 10 до 30 лет, второй пик заболеваемости приходится на постменопаузальный период.

Этиология и патогенез

Этиология данного заболевания до конца неизвестна, в качестве основного фактора патогенеза рассматривается генетическая предрасположенность. Однако принято считать, что для реализации процесса необходимы запускающие агенты-триггеры: вирусы, лекарства и другие факторы. В патогенезе АИГ важную роль играет связь с антигенами HLA[5] (DR3 и DR4).

Выделяют два типа АИГ в зависимости от профиля аутоантител, которые не являются патогенными и обусловлены разрушением гепатоцитов.

АИГ I составляет 85% всех случаев АИГ. Наблюдается преимущественно у женщин. Характерным признаком является наличие в крови антиядерных АТ или АТ к гладкой мускулатуре в высоком титре.

АИГ II - в крови обнаруживаются сывороточные АТ к микросомам печени и почек I типа (LKM-1), иногда в сочетании с АТ к микросомам печени и почек III типа (LKM-3) и АТ к печеночно-цитозольному антигену (anti-LC-1). Составляет около 15% всех случаев АИГ. Преимущественно болеют дети от 2 до 14 лет.

Клиническая картина

Для клинической картины АИГ характерно постепенное нарастание неспецифических симптомов: усталости, недомогания, артралгии, желтушности. Иногда картина схожа с проявлениями острого вирусного гепатита. Развернутая картина течения АИГ характеризуется наличием выраженного астенического синдрома, лихорадки, желтухи, телеангиэктазий, геморрагических кожных высыпаний, гепатоспленомегалии. Также клиническая картина может протекать под маской других аутоиммунных заболеваний, таких как РА, СКВ, системные васкулиты. И наконец, чаще всего заболевание протекает латентно и обнаруживается только на стадии ЦП.

[5] HLA (Human Leukocyte Antigens) - лейкоцитарные антигены (главного комплекса гистосовместимости) человека.

Диагностика

При АИГ в клиническом анализе крови отмечаются повышение СОЭ, анемия, лейкопения, тромбоцитопения. В биохимическом анализе крови повышены уровни билирубина за счет прямой фракции, АЛТ и АСТ в 5-10 раз и более, незначительно повышен уровень ЩФ. Высокая активность заболевания сопровождается синдромом печеночноклеточной недостаточности: снижаются значения альбумина, протромбинового индекса, повышается уровень γ-глобулинов.

Определение сывороточных АТ, характерных для того или иного типа АИГ.

При исследовании биоптата печени, полученного при пункционной биопсии этого органа, выявляется перипортальный гепатит со ступенчатыми или мостовидными некрозами, лимфо-макрофагальной инфильтрацией, нередко с наличием плазматических клеток, та или иная степень фиброза.

Лечение

Для лечения АИГ используют преднизолон (или метилпреднизолон) и азати-оприн (производное 6-меркаптопурина, обладает антипролиферативной активностью).

Преднизолон в качестве монотерапии назначается в суточной дозе 60 мг, с последующим постепенным снижением дозы на 2,5-5 мг в неделю до поддерживающей (2,5-10 мг).

Преднизолон в суточной дозе 30 мг в сочетании с азатиоприном 50 мг/сут (после 1-й недели), при комбинированном лечении поддерживающая доза преднизо-лона составляет 2,5-10 мг.

Хронический лекарственный гепатит

Хронический лекарственный гепатит - поражение печени вследствие гепатотоксичности применяемых препаратов. Препараты делятся на 2 группы: истинные гепатотоксины (салицилаты, тетрациклины) и зависящие от идиосинкразии с факультативными реакциями (поражение печени по типу гиперчувствительности или за счет токсических метаболитов).

Около 25% случаев фульминантного (молниеносного) гепатита обусловлено предшествующим приемом лекарственных препаратов. В последние годы значение лекарственных поражений печени существенно возросло, что объясняется свободным доступом населения к медикаментам, отпускаемым без рецепта. При данном поражении печени самым важным считается быстрое установление этиологического фактора, так как без отмены данного препарата заболевание будет прогрессировать.

Таблица 4.4. Упрощенные диагностические критерии аутоиммунного гепатита

Критерии	Значения	Баллы
ANA или ASMA	≥1:40	1

ANA или ASMA	≥1:80	2
или LKM-1	≥1:40	2
или SLA	+	2
IgG	Выше нормы	1
Гистологическая картина	Вероятный АИГ	1
	Типичный АИГ	2
	Атипичный АИГ	0
Маркеры вирусных гепатитов	-	2
Определенный АИГ ≥7 баллов Вероятный АИГ 6 баллов		

Патогенез

Повреждение печеночной ткани происходит разными механизмами: прямое токсическое действие препарата, аллергическое (иммунное) действие по типу гиперчувствительности, токсическое действие метаболитов. Вследствие токсического действия на гепатоциты наблюдаются их некроз, нарушение обмена билирубина на всех этапах его продукции, из гема до экскреции в желчные протоки, дилатаци-ей синусоидов или веноокклюзией. Кроме того, выделяют поражения печени, обусловленные идиосинкразией к ЛС, которые возникают независимо от дозы препаратов. В основе идиосинкразии лежат иммуноопосредованные реакции, ведущие к повреждению мембраны гепатоцитов, и токсическое действие метаболитов, нарушающих внутриклеточные функции или мембрану клетки.

Клиническая картина лекарственного гепатита по всем своим проявлениям напоминает аутоиммунный хронический гепатит. При отмене лекарства состояние больных, как правило, улучшается.

Диагностика

К основным диагностическим шкалам, используемым в мире для оценки причинности лекарственного поражения печени (ЛПП), относится шкала RUCAM[5] (2016 г.). В современном виде эта шкала состоит из двух частей, по которым раздельно оцениваются гепатоцеллюлярные и холе-статические поражения печени. Оценка по шкале RUCAM включает следующие компоненты:

1) временной интервал между началом заболевания и началом применения ЛС;

2) течение заболевания после отмены препаратов;

3) наличие специфических факторов риска;

4) использование других потенциально гепатотоксических ЛС;
5) исключение других причин заболевания печени;

6) известная потенциальная гепатоток-сичность предполагаемого ЛС;

7) реакция на повторное применение предполагаемого препарата.

Каждый признак оценивается в баллах. Сумма баллов позволяет оценить гепато-токсичность как маловероятную, возможную и высоковероятную.

Необходимо исключить заболевания другой природы: вирусные гепатиты, аутоиммунные заболевания печени, обструкцию желчных путей и пр.

В затруднительных случаях в диагностике может помочь биопсия печени. Для лекарственных поражений печени характерны жировая печень, гранулемы, поражение желчных протоков, зональный некроз, неспецифические изменения гепатоцитов.

Лечение

Первое и самое необходимое - отмена гепатотоксичного препарата, приведшего к заболеванию (табл. 4.5). Также возможно применение таких гепатопротекторов, как адеметионин, урсодезоксихолевая кислота, Бициклол♠, глицирризиновая кислота (табл. 4.5, 4.6). В тяжелых случаях следует рассмотреть возможность назначения ГК.

Таблица 4.5. Препараты, вызывающие поражение печени

Препараты	Гепатотоксический эффект
Парацетамол, НПВП (диклофенак), изониазид, наркотики (кокаин, экстази)	Некроз гепатоцитов
Ампициллин, амитриптилин, хлорпромазин, циметидинᵖ, ранитидин, оксациллин, рифампицин, метилтестостеронᵖ	Внутрипеченочный холестаз
НПВП, амоксициллин + клавулановая кислота, статины	Холестатический гепатит
Аллопуринол, диазепам, бензилпенициллин, хинидинᵖ, сульфаниламиды	Гранулематозный гепатит
ГК, метотрексат, нифедипин, ацетилсалициловая кислота, пирокси-кам, тетрациклин, вальпроевая кислота	Стеатоз
Изониазид, сульфаниламиды, тетрациклин	Хронический гепатит
Изониазид, метотрексат, меркаптопурин	Фиброз/цирроз
Хлорпромазин, галоперидол	Деструктивный холангит

Таблица 4.6. Лечение лекарственного гепатита

Лечение лекарственного гепатита. • 1-й шаг. Отмена препарата, предположительно вызвавшего поражение печени, при необходимости замена на менее токсичный аналог. • 2-й шаг. Дезинтоксикационные мероприятия. Инфузионная терапия, плазмаферез, гемодиализ. • 3-й шаг. Восстановительные мероприятия. Гепатопротективные препараты (фосфолипиды, адеметионин, метионин). • Соблюдение диеты. Дробное питание, ограничение жиров, достаточное употребление белка, углеводов, витаминов; исключить алкоголь, жирную, жареную и острую пищу

Таблица 4.7. Схема приема гепатопротективных препаратов

Препараты	Схема лечения
Фосфолипиды	В/в капельно 3-10 мл в растворе 5-10% декстрозы - 5-10 дней. Затем, внутрь по 1 капсуле 3 р/день - 3 мес
Адеметионин	В/в 400-800 мг/сут - 2 нед Затем 2-4 таблетки в сутки - 2-4 нед
Метионин	0,5-1,5 г 3-4 р/сут - от 10 дней до 1 мес

Первичный билиарный цирроз печени

Первичный билиарный ЦП, также известный как первичный билиарный холан-гит, - хроническое аутоиммунное заболевание печени с деструктивным воспалительным поражением желчных протоков с развитием холестаза, для которого характерно наличие антимитохондриальных (AMA) или специфических антинуклеар-ных (ANA) АТ в сыворотке.

Этиология

Этиологию данного заболевания установить не удалось, предполагалось воздействие вирусов, бактерий и других триггеров, но подтверждения предположения не получили.

В патогенезе важную роль играют аутоиммунные механизмы, генетическая предрасположенность, внутрипеченочный холестаз и условия внешней среды. Основным механизмом гибели холанги-оцитов является апоптоз, который развивается в результате активации аутореак-тивных Т-лимфоцитов из-за связывания AMA с поверхностью мембраны клеток желчного эпителия.

Клиническая картина

Хронический билиарный цирроз (ХБЦ) может сопровождаться общей утомляемостью, слабостью. Специфическими же симптомами являются: кожный зуд (табл. 4.8), усиливающийся в ночное время, желтуха, темно-коричневая пигментация кожи в межлопаточной области, с последующим распространением по всему телу, болевой синдром в правом подреберье. С прогрессированием заболевания добавляются симптомы, связанные с длительным холестазом: боли в костях, патологические переломы, выпадение зубов, геморрагический синдром, расстройство сумеречного зрения, расстройства на фоне нарушения всасывания витаминов и микроэлементов. ХБЦ часто сочетается с другими аутоиммунными заболеваниями.

Таблица 4.8. Приоритетное применение препаратов при лечении холестатического кожного зуда

Линия терапии	Препарат	Побочные эффекты	Дозы применения	Уровень доказательной базы
1-я линия	Холестирамин[р]	Нарушение всасывания питательных веществ и витаминов	4-16 г/сут до и после завтрака	II - 2/B
2-я линия	Рифампицин	Гепатотоксичность	150-300 г/сут	I - 2/A
3-я линия	Налтрексон	Гепатотоксичность	50 мг/сут	I - 2/B
4-я линия	Сертралин	Гепатотоксичность, нефротоксичность	75-100 мг/сут	II - 2/C
5-я линия	Индивидуальный подход, возможность эксперимента			

Диагностика

Отмечается повышение уровней ЩФ и ГГТ, которые остаются повышенными в течение всего заболевания. Билирубин в сыворотке крови повышается по мере прогрессирования заболевания. Уровни трансаминаз (АЛТ, АСТ) также повышаются, однако активность, как правило, умеренная и редко превышает 5 норм. Содержание альбумина и протромбина в сыворотке крови в начале заболевания в пределах нормы и снижается в поздних стадиях заболевания. Отмечается повышение концентрации иммуноглобулинов, особенно IgM. АМА выявляют более чем в 90% случаев, при этом патогномонич-ным для первичного билиарного холанги-та считается нарастание титра АТ более чем 1:40. В настоящее время при выявлении повышенного уровня ЩФ и наличии АМА в диагностическом титре более чем 1:40 или АМА-М2 проведение биопсии печени не является обязательным, но позволяет оценить активность и стадию заболевания.

Лечение

В связи с тем, что этиология заболевания неизвестна, лечение носит патогенетический и симптоматический характер. На сегодняшний день наиболее эффективной считается урсодезоксихолевая кислота. Урсодезоксихолевая кислота - безопасный препарат. Общепринятой дозировкой считается 13-15 мг/кг/сут; обычно применяется пожизненно.

Обетихолевая кислота[р] - полусинтетический аналог гидрофобных желчных кислот, высокоселективный по отношению к FXR (фарнезоидный рецептор X). Начальная доза 5 мг с последующим увеличением за 6 мес до 10 мг в зависимости от переносимости (возможно дозозависи-мое усиление зуда).

Будесонид - синтетический глюко-кортикоид, обладающий минимальным по сравнению с преднизолоном побочным действием. Будесонид (6-9 мг/день) в сочетании с урсодезоксихолевой кислотой улучшает биохимические показатели и гистологические проявления на ранних стадиях первичного билиарного холангита.

Первичный склерозирующий холангит

Первичный склерозирующий холангит (ПСХ) - хроническое заболевание печени, характеризующееся негнойным деструктивным воспалением, облитерацией и фиброзом внутри- и внепеченочных желчных протоков и их сегментарной дилатацией, развитием холестаза, билиарного цирроза, портальной гипертензии и печеночной недостаточности.

Этиология данного заболевания неизвестна. Что касается патогенеза, то есть несколько моделей (портальная бактериемия, портальная эндотоксе-мия, абсорбция кишечных токсинов, токсичные желчные кислоты, накопление и токсическое воздействие меди, вирусная инфекция, ишемическое повреждение, гуморальный иммунитет, клеточный иммунитет, иммунные эффекторные механизмы), но единой, объясняющей все клинические симптомы - нет.

Клиническая картина

Чаще всего заболевание возникает у молодых мужчин. Клиническая симптоматика в развернутой стадии проявляется желтухой, слабостью, лихорадкой, уменьшением массы тела, боли в животе. Длительно заболевание протекает с отсутствием клинических симптомов, на момент установления диагноза объективные проявления, такие как гепатомегалия, желтуха, спленомегалия, гиперпигментация и расчесы, обнаруживаются в 75% случаев (табл. 4.9).

Таблица 4.9. Особенности первичного склерозирующего холангита

Общие признаки	М/Ж - 2/1. Возраст 25-45 лет
Симптомы	Желтуха. Кожный зуд. Потеря веса, слабость. Боль в правом подреберье. Лихорадка (восходящий холангит). 25% асимптомное течение
Лабораторные данные	>ЩФ, >ГГТП, >АЛТ, АСТ. Эозинофилия редко
Диагностические методы	ЭРХПГ МРХПГ Биопсия печени
Сочетающиеся заболевания	Болезнь Крона. Холангиокарцинома. Ретроперитонеальный сброс. Иммунодефицит

Диагностика

Для ПСХ характерно повышение ЩФ, обычно повышена концентрация билирубина. Повышение сывороточных транс-аминаз наблюдается у большинства больных, как правило, не более 5 норм. Основным серологическим маркером ПСХ является выявление АТ к цитоплазме нейтрофилов - pANCA. Золотым стандартом в диагностике ПСХ служит ЭРХПГ. При ЭРХПГ обнаруживаются мультифокаль-ные кольцевидные стриктуры внутри-и внепеченочных желчных протоков, чередующиеся с участками нормального диаметра - симптом бус или четок.

Гистологическое исследование. Многообразие морфологических изменений при ПСХ обусловлено неравномерностью поражения желчных протоков и служит препятствием для широкого использования биопсии печени.

Лечение

Лечебная тактика при ПСХ такая же, как и при первичном билиарном циррозе. Препаратом выбора при ПСХ является урсодезоксихолевая кислота, которая назначается в средней терапевтической дозе.

Заболевание печени Вильсона-Коновалова

Болезнь Вильсона-Коновалова - редкое наследственное генетическое заболевание, основанное на нарушении обмена меди в организме и избыточном ее накоплении в различных органах и тканях.

Заболевание наследуется по аутосом-но-рецессивному типу. Приблизительная распространенность болезни Вильсона - 30 на 1 000 000.

Основное звено патогенеза заключается в нарушении выведения меди из организма с желчью, тогда как абсорбция ее не нарушена, что приводит к накоплению в гепатоцитах. Снижение экскреции меди с желчью вызвано дефицитом или полным отсутствием продукта гена болезни Вильсона, определяющего транспорт меди в аппарат Гольджи и ее последующее выделение в желчь.

Накопление меди в клетках ведет к образованию свободных радикалов и запускает процесс перекисного окисления. Медь начинает накапливаться первоначально в печени, в связи с чем печеночная манифестация заболевания является наиболее частой - около 40% всех случаев. После того, как насыщается печень, медь начинает откладываться в других органах и системах, прежде всего в ЦНС. Кроме того, накопление меди в хвостатом ядре и скорлупе приводит к появлению психической и неврологической симптоматики.

Клиническая картина

Заболевание обычно дебютирует в возрасте от 6 до 25 лет. Специфическими проявлениями заболевания могут быть неврологические и психические расстройства: двигательные расстройства, неустойчивое настроение, трудности при письме. У 15% больных заболевание проявляется гематологическими синдромами, прежде всего гемолитической анемией. Отложение меди в десцеметовой мембране роговицы проявляется формированием колец Кай-зера-Флейшера. В роговице накопление меди наступает практически одновременно с появлением нейропсихической симптоматики (после насыщения медью печени). Поэтому кольцо Кайзера-Флей-шера может отсутствовать у лиц с печеночной манифестацией заболевания. При болезни Вильсона также могут поражаться другие органы и ткани: почки, кожа, сердце, костно-суставная и эндокринная системы.

Собственно изменения печени многообразны: от гепатита с минимальными проявлениями до фульминантного гепатита с гемолизом на фоне ЦП.

Внепеченочные проявления болезни Вильсона могут быть представлены катарактой в виде подсолнуха, голубым (но не цианотичным) прокрашиванием основания ногтей, меланозом кожи в области края большеберцовой кости, гемолитической анемией, изменениями мочевого остатка, артритом, остеопорозом, витамин D-резистентным рахитом, КМП, гипопаратиреозом, аменореей, тестику-лярной дисфункцией, рабдомиолизом, панкреатитом.

Диагностика

Скрининг на болезнь Вильсона-Коновалова должен проводиться у детей в возрасте от 2 до 18 лет, имеющих необъяснимое повышение сывороточных аминотрансфераз, проявления фульми-нантной печеночной недостаточности, хронического гепатита, ЦП, неврологические нарушения неустановленной этиологии, Кумбс-негативную гемолитическую анемию, отягощенный семейный анамнез по болезни Вильсона-Коновалова. Диагностика базируется на комбинации клинических симптомов, данных лабораторного обследования и молекулярно-генетического тестирования.
Точный диагноз болезни Вильсона-Коновалова можно установить на основании ряда критериев.

■ Кольцо Кайзера-Флейшера (выявляет окулист при осмотре с использованием щелевой лампы) - следует иметь в виду, что у 50% пациентов с болезнью Вильсона кольцо отсутствует, а при первичном билиарном холангите выявляется у части пациентов.

■ Отчетливое снижение концентрации це-рулоплазмина (<20 мг/дл).

■ Повышенная суточная экскреция меди с мочой (>100 мкг).

■ Увеличение содержания меди в ткани печени (>250 мкг на 1 г сухого вещества).

■ Молекулярно-генетическое тестирование с целью выявления мутаций гена *ATP7B.*

Лечение

Диета направлена на уменьшение поступления меди в организм. Из рациона исключаются продукты с высоким содержанием меди (баранина, куры, утки, колбасы, рыба, ракообразные, шампиньоны, кресс-салат, щавель, лук-порей, редис, бобовые, орехи, чернослив, каштаны, шоколад, какао, мед, перец), используется ионизированная или дистиллированная вода.

Препаратом выбора является *D-пени-цилламин.* Начальная доза обычно составляет 500 мг/сут с постепенным повышением ее до 1500-2000 мг/сут и более при условии хорошей переносимости. Поддерживающая доза препарата составляет 20 мг/кг/сут. Поскольку *D*-пеницилламин является специфическим антагонистом пиридоксина, больному назначают витамин B_6 по 25 мг ежедневно. Коррекция дозы препарата производится по мере снижения уровня экскреции меди с мочой.

При непереносимости D-пеницилламина можно использовать цинка сульфат или цинка ацетат по 50 мг 3 р/день, строго за 1 ч до еды или питья.

Дефицит α-антитрипсина

Дефицит α-антитрипсина - генетически детерминированное заболевание, вызванное недостаточностью A1AT в сыворотке крови и проявляющееся в виде ХОБЛ, эмфиземы легких, поражения печени и сосудов.
Тип наследования - аутосомно-кодо-минантный.

Точная распространенность дефицита A1AT в большинстве популяций неизвестна, у многих лиц он остается недиа-гностированным.

По данным Европейского легочного фонда, в странах Европы распространенность дефицита A1AT варьирует в пределах 1 : 1800-2500 новорожденным, что составляет порядка 125 тыс. человек.

В настоящее время поражение печени связывается не с «протеолитической активностью», которая характерна для поражения легких и ранее рассматривалась как модель повреждения печени, а с самим накоплением *α1-AT* в ткани печени. При фенотипе *PiZZ* мутантный *α1-AT* полимеризуется в эндоплазматическом ретикулуме, что делает невозможным его экскрецию и приводит к накоплению в ге-патоците. Факторами, способствующими полимеризации и накоплению мутантного белка в ткани печени, являются повышение температуры тела и угнетение деградации *α1-AT.*

Клиническая картина

Как при большинстве других наследственных заболеваний, клинические проявления дефицита A1AT сильно варьируют и зависят от факторов окружающей среды. Среди клинических проявлений дефицита A1AT у взрослых преобладают легочные формы. Наиболее типичны эмфизема, ХОБЛ, рецидивирующий бронхо-обструктивный синдром. Кроме того, ряд исследований указывает на связь дефицита A1AT с образованием бронхоэкта-зов, БА, повторными пневмониями, иди-опатическим фиброзом, развитием рака легких. Первым проявлением болезни или осложнением уже известного заболевания может быть спонтанный пневмоторакс. Следующей по распространенности клинической формой дефицита A1AT является поражение печени. Поражение печени у лиц с фенотипом PI*ZZ часто дебютирует в детском

возрасте и может как носить субклинические формы, так и протекать в виде тяжелого заболевания с развитием цирроза. Частота развития увеличивается с возрастом и составляет 3% среди пациентов до 20 лет и 30-50% - у пожилых. При дефиците А1АТ редко наблюдается одновременно выраженное поражение легких и печени.

Диагностика

Диагноз устанавливается на основании определения фенотипа дефицита *α1-AT* в сыворотке крови. Пренатальная диагностика основана на анализе амнио-тической жидкости: в норме активность *α1-AT* составляет в ней 10% активности в сыворотке.

Гистологическая картина

Морфологические изменения в печени зависят от стадии заболевания. У новорожденных отмечаются следующие изменения: гигантские клетки, холестаз, умеренный стеатоз, портальный фиброз, пролиферация желчных протоков. При дальнейшем прогрессировании заболевания развивается выраженный портальный фиброз и ЦП. Характерными признаками дефицита *α1-AT* являются: агрегация эозинофилов и наличие *PAS*-положительных диастазорезистентных глобул в эндоплазматическом ретикулуме перипортальных гепатоцитов.

Лечение

Специфическая терапия не разработана. Диагноз дефицита *α1-AT* является показанием к трансплантации печени. Показатели пятилетней выживаемости составляют 83% у детей и 60% у взрослых.

Для уменьшения прогрессирования эмфиземы легких на фоне дефицита *α1-AT* наиболее важным мероприятием является отказ от курения. При поражениях легких применяют донорский или генно-инженерный *α1-AT.* При изолированном поражении печени его применение нецелесообразно.

Литература

1. Арутюнов Г.П., Мартынов А.И., Спасский А.А. Руководство по внутренней медицине. 2015. С. 343-346.

2. Баранов А.А., Намазова-Баранова Л.С., Сурков А.Н. и др. Клинические рекомендации. Нарушение обмена меди (болезнь Вильсона) у детей. 2016. С. 1-36.

3. Винницкая Е.В., Абдулхаков С.Р., Аб-дурахманов Д.Т. и др. Актуальные вопросы диагностики и лечения первичного склерозирующего холангита (по материалам Российского консенсуса по диагностике и лечению первичного склерозирующего холангита. М., 2018 г.) // Терапевтический архив. 2019. Т. 91, № 2. С. 8-15.

4. Винницкая Е.В., Сандлер Ю.Г., Кей-ян В.А. и др. Кожный зуд при хронических холестатических заболеваниях печени // Альманах клинической медицины. 2017. Т. 45, № 5. С. 366-376; doi: 10.18786/2072-0505-2017-45-5366-376.

5. Диагностика и тактика ведения первичного билиарного холангита: клинические рекомендации EASL. European Association for the Study of the Liver (EASL) // Journal of Hepatology. 2017. Vol. 67. P. 145-172.

6. Ивашкин В.Т., Буеверов А.О., Маев-ская М.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению аутоиммунного гепатита. 2013. С. 1-20.

7. Ивашкин В.Т., Широкова Е.Н., Маев-ская М.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и российского общества по изучению печени по диагностике и лечению холестаза // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатоло-гии и колопроктологии. 2015. № 2. С. 41-57.

8. Ивашкин В.Т., Ющук Н.Д., Маевская М.В. и др. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации и Российского общества по изучению печени по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом В // РЖГГК. 2014. № 3. С. 58-88.

9. Райхельсон К.Л., Пальгова Л.К., Кондра-шина Э.А. и др. Лекарственные поражения печени. Клинические рекомендации для врачей. 2018. С. 32-38.

10. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитом С. 2017.

96 с.

11. Ройтберг Г.Е., Струтынский А.В. Внутренние болезни. Печень, желчевыводящие пути, поджелудочная железа: учебное пособие. 2013. С. 382-407.

12. Циммерман Я.С. Первичный билиар-ный цирроз печени: современные представления // Клиническая медицина. 2015. Т. 93, № 7. С. 5-14.

13. Ющук Н.Д., Климова Е.А., Знойко О.О. и др. Вирусные гепатиты. Клиника, диагностика, лечение. 2012. С. 6-7; 84-94.

Алкогольная болезнь печени

Алкогольная болезнь печени (АБП) - клинико-мор-фологическое понятие, включающее несколько вариантов повреждения паренхимы печени вследствие злоупотребления алкоголем, от стеатоза до алкогольного гепатита (стеатогепатита), приводящего к развитию последовательных стадий - фиброза, ЦП и гепатоцеллюлярной карциномы.

Эпидемиология

По данным европейских исследований, потребление алкоголя является причиной 3,8% общей летальности (11,0% среди мужчин и 1,8% среди женщин) и 4,6% инвалидности. Согласно прицельным статистическим исследованиям в России, каждый второй россиянин старше 18 лет имеет проблемы с алкоголем и высокий риск развития алкогольных висцеропатий. В 2017 г. официальная заболеваемость алкоголизмом в России составила 1304,6 тыс. человек. Точную цифру распространенности алкоголизма, а тем более злоупотребления алкоголем измерить крайне трудно. Считается, что количество указанных лиц составляет соответственно 5 и 20% общего числа населения Российской Федерации.

Этиология и патогенез

Суточная доза 40 г и более ассоциируется с развитием алкогольного гепатита. Ежедневное потребление алкоголя 60-80 г для мужчин и 20 г для женщин значительно повышает риск развития ЦП. Алкоголь является причиной 1/3 всех случаев фиброза печени.

Факторы, определяющие характер повреждения печени, следующие: количество и длительность употребления алкоголя, тип употребляемых спиртных напитков, генетическая предрасположенность, женский пол, этническая принадлежность, инфицирование HBV и HCV.

Попадая в организм, этанол окисляется до ацеталь-дегида при участии фермента алкогольдегидрогеназы (АДГ) и далее, посредством ацетальдегиддегидрогена-зы (АлДГ), до ацетата. Меньшая часть этанола (10-15%) окисляется до ацетальдегида в микросомах гладкого эндоплазматического ретикулума системой микро-сомального этанолового окисления (МЭОС), вовлекая в процесс цитохром P450 2E1. Генерация ацетальдегида в результате метаболизма этанола под воздействием АДГ и МЭОС

обуславливает значительную часть токсических эффектов. К ним относятся усиление перекисно-го окисления липидов, подавление репарации ДНК, продукция АТ, снижение уровня глутатиона, стимуляция продукции супероксида нейтрофилами, разобщение окисления и фосфорилирования, стимуляция синтеза коллагена.

Клинические формы

По клинической классификации в структуре АБП выделяют три основные формы (клинико-морфологические варианты), которые являются ее последовательными стадиями: стеатоз печени, хронический гепатит (стеатогепатит) и ЦП.

Алкогольный стеатоз печени

Стеатоз (жировой гепатоз) представляет собой начальную стадию АБП и наблюдается у 60-90% людей, злоупотребляющих алкоголем. Это ранняя и обратимая (при условии прекращения приема спиртного) стадия алкогольного поражения печени. При продолжении злоупотребления алкоголем у генетически предрасположенных людей стеатоз прогрессирует в сте-атогепатит (хронический алкогольный гепатит). Может протекать бессимптомно и обнаруживаться случайно при обследовании. В альтернативных случаях пациенты указывают на анорексию, дискомфорт и тупую боль в правом подреберье или эпигастрии, тошноту. При пальпации печень увеличенная, гладкая, с закругленным краем. Биохимические показатели без существенных отклонений от нормы, при УЗИ выявляется характерная гиперэхогенная структура паренхимы печени. В сложных случаях диагноз подтверждается гистологически.

Острый и хронический алкогольный гепатит

Острый алкогольный гепатит. Выделяют латентную, желтушную, холестатическую и фульминантную формы. Развивается лишь у немногих людей, злоупотребляющих спиртным, по разным данным, в 8-15% случаев.

Латентная форма алкогольного гепатита протекает без какой-либо самостоятельной клинической картины и диагностируется по повышению трансаминаз. Могут иметь место неспецифические жалобы, такие как снижение аппетита, слабость, неустойчивый стул, тяжесть в правом подреберье. Для подтверждения диагноза необходима гистологическая верификация.
Желтушная форма - наиболее часто встречающийся вариант. У пациента отмечаются анорексия, выраженная слабость, тошнота, рвота, тупая боль в правом подреберье, желтуха, лихорадка. Печень часто увеличена, уплотнена, с гладкой поверхностью, болезненна.

Холестатическая форма наблюдается в 5-13% случаев и характеризуется выраженным зудом, желтухой, обесцвечиванием кала, потемнением мочи. При наличии лихорадки и боли в правом подреберье необходима дифференциальная диагностика с острым холангитом. Достаточно редко на стадии гепатита могут отмечаться признаки транзиторной портальной гипертензии с развитием асцита.

Фульминантный гепатит отличается нарастающей печеночной энцефалопатией, выраженной желтухой, геморрагическим синдромом, почечной недостаточностью. Смерть наступает обычно в состоянии печеночной комы. Кроме печеночной недостаточности, причинами летального исхода могут явиться жировая эмболия легких и гипогликемия.

Хронический алкогольный гепатит. Диагностика данной клинической формы АБП целесообразна у больных с нерезко выраженным цитолитическим и иммуновоспалительным синдромом, а также гистологическими признаками гепатита при отсутствии признаков трансформации в цирроз.

ЦП составляет менее 10% общего числа больных АБП. Формирование цирроза у больных АБП может происходить без стадии выраженного воспаления, и нередко диагноз устанавливается только при появлении симптомов декомпенсации. При ЦП отмечается наличие всех характерных клинических и биохимических симптомов печеночной недостаточности и портальной гипертензии. Симптомы диспепсии, появляющиеся на более ранних стадиях заболевания, сохраняются и нарастают.

При объективном осмотре обращают внимание на алкогольные стигмы и вне-печеночные проявления цирроза (сосудистые звездочки, пальмарная эритема). Характерно увеличение печени и селезенки, часто развивается желтуха. Осложнения цирроза дополняют клиническую картину заболевания. К ним относятся портальная гипертензия с отеками, асцитом, варикозным расширением вен пищевода и желудка (последние часто являются источником кровотечений), печеночная недостаточность с коагулопатией и энцефалопатией, спонтанный бактериальный перитонит и гепаторенальный синдром.
Гепаторенальный синдром характеризуется азотемией, олигурией, гипонатриемией, низкой экскрецией натрия с мочой и артериальной гипотензией в отсутствие шока или каких-либо других причин у пациентов с терминальной стадией ЦП. Смертность от этого осложнения без выполнения трансплантации печени очень высока.

Тяжесть цирроза оценивается по шкале Child-Pugh (табл. 4.10).

Таблица 4.10. Шкала тяжести цирроза по Child-Pugh

Признаки	Баллы		
	1	2	3
Асцит	Нет	Легкий	Выраженный
Энцефалопатия	Нет	I и II ст.	III и IV ст.
Сывороточный альбумин, г/л	>35	28-35	<28
Сывороточный билирубин, мкм/л	<34	34-51	>51
Протромбиновый индекс, %	>70	40-70	<40

Диагностика и дифференциальная диагностика

Диагностика АБП должна быть комплексной и включать сбор анамнеза, оценку клинического состояния, определение структурных (УЗИ, КТ и МРТ брюшной полости и т.д.) и функциональных (лабораторная диагностика) изменений печени, а также, при необходимости, выполнение биопсии.

Важной задачей при диагностике АБП является сбор алкогольного анамнеза. С учетом того, что пациенты, страдающие алкогольной зависимостью, имеют склонность скрывать злоупотребление спиртными напитками, были разработаны опросники, позволяющие с высокой достоверностью выявить факт злоупотребления алкоголем. Наибольшей известностью пользуется CAGE (табл. 4.11).

Таблица 4.11. Анкета-опросник CAGE

C	Чувствовали ли Вы когда-нибудь необходимость сократить употребление спиртных напитков?
A	Раздражает ли Вас, когда окружающие критикуют Ваше злоупотребление спиртными напитками?
G	Ощущаете ли Вы чувство вины после приема алкоголя?
E	Трудно ли Вам проснуться на следующий день после приема алкоголя?
Положительные ответы на 2 и более вопросов указывают на скрытое пристрастие к алкоголю	

При выявлении положительного результата опросника CAGE рекомендуется проведение международного стандартизованного теста AUDIT (табл. 4.12).

При выполнении лабораторных исследований следует учитывать, что ни один непрямой лабораторный маркер самосто-

ятельно не устанавливает алкогольную этиологию заболевания печени. При оценке общего анализа крови часто отмечается макроцитарная анемия вследствие дефицита витамина B_{12} и фолиевой кислоты у лиц, страдающих алкогольной зависимостью.

Таблица 4.12. Анкета-опросник AUDIT

Вопросы	Количество баллов				
	0	1	2	3	4
1. Как часто Вы употребляете алкогольные напитки?	Никогда	Раз в месяц или реже	2-4 раза в месяц	2-3 раза в неделю	4 раза в неделю или чаще
2. Сколько стандартных порций напитков, содержащих алкоголь, Вы выпиваете в типичный день, когда пьете?	1 или 2	3 или 4	5 или 6	7 или 9	10 или больше
3. Как часто Вы за один случай выпиваете шесть или более порций?	Никогда	Реже, чем раз в месяц	Ежемесячно	Еженедельно	Каждый день или почти каждый день
4. Как часто за последний год у Вас бывало, что Вы не могли остановиться, начав пить?	Никогда	Реже, чем раз в месяц	Ежемесячно	Еженедельно	Каждый день или почти каждый день
5. Как часто за последний год из-за выпивки Вы не делали того, что от Вас обычно ожидалось?	Никогда	Реже, чем раз в месяц	Ежемесячно	Еженедельно	Каждый день или почти каждый день
6. Как часто за последний год Вам необходимо было выпить с утра, чтобы прийти в себя после того, как вы много пили накануне?	Никогда	Реже, чем раз в месяц	Ежемесячно	Еженедельно	Каждый день или почти каждый день
7. Как часто за последний год у Вас было чувство вины или угрызений совести после выпивки?	Никогда	Реже, чем раз в месяц	Ежемесячно	Еженедельно	Каждый день или почти каждый день
8. Как часто за последний год Вы не могли вспомнить, что было накануне вечером, из-за того, что Вы выпивали?	Никогда	Реже, чем раз в месяц	Ежемесячно	Еженедельно	Каждый день или почти каждый день
9. Получали ли Вы или кто-нибудь другой травму в результате того, что Вы выпивали?	Нет	-	Да, но не за последний год	-	Да, за последний год
10. Случалось ли, что Ваш родственник, друг, врач или какой-либо другой медицинский работник высказывали озабоченность по поводу Вашего употребления алкоголя или предлагали Вам пить меньше?	Нет	-	Да, но не за последний год	-	Да, за последний год
Результат, равный 8 баллам у мужчин и 7 баллам у женщин, говорит о вероятном злоупотреблении алкоголем. Результат 13 баллов и выше указывает на серьезный риск или наличие зависимости					

В биохимическом анализе крови обращает внимание умеренная активность трансаминаз (обычно не более 6 норм), коэффициент де Ритиса (соотношение АСТ/АЛТ) обычно превышает 1,5. Уровень билирубина в сыворотке крови увеличивается преимущественно за счет прямой фракции, достигая высоких показателей при холестатической форме.

При холестатической форме алкогольного гепатита многократно повышается активность ГГТП, иногда вместе с ЩФ (синтез ЩФ не стимулируется этанолом). Диагностически значимым является повышение концентрации ГГТП с ее последующим снижением на фоне воздержания от приема алкоголя.

При циррозе и тяжелом течении алкогольного гепатита нарастают биохимические маркеры печеночной недостаточности. Наблюдаются тромбоцитопения, гипертриглицеридемия, гипераммоние-мия, гиперурикемия (ГУ), повышенный уровень креатинина, нарушения электролитного баланса (гипомагниемия, ги-покалиемия) в сыворотке крови, коагу-лопатия (МНО ≥1,5), гипопротеинемия вследствие снижения белково-синтетиче-ской функции печени и повышение уровня γ-глобулинов сыворотки крови. При выраженном воспалительном процессе в печени нередки лейкемоидные реакции, ней-трофильный лейкоцитоз до $15\text{-}20\times10^{9}$/л, повышение СОЭ до 40-50 мм/ч. Значительно повышена концентрация сывороточного IgA.

Среди инструментальных методов диагностики АБП наиболее распространено УЗИ. УЗИ способно качественно определить наличие стеатоза, цирроза, но уступает всем остальным методам в специфичности. Метод транзиентной эластометрии может давать погрешности вследствие точечного определения упругости печеночной ткани без оценки состояния паренхимы в целом, однако при асците или ожирении результат получить невозможно. Эластография печени сдвиговой волной с эластометрией, КТ с контрастированием, МРТ, магнитно-резонансная эластометрия достаточно четко характеризуют изменения всего органа и позволяют определить степень фиброза, оценить степень портальной гипертензии и выявить субклинический асцит, но не дают представления об этиологии процесса. Наиболее чувствительным и информативным методом является магнитно-резонансная спектроскопия. Это не-инвазивное исследование не несет лучевой нагрузки, позволяет изучать не только химический состав органа, но и протекающие метаболические процессы в нем. Однако в настоящее время метод малодоступен и, возможно, получит распространение в будущем.

Дополнительным методом инструментального исследования является ЭГДС, которую проводят для выявления варикозного расширения вен пищевода и желудка, портальной гастропатии (эрозив-но-геморрагический гастрит). Она дает возможность оценить риск развития кровотечения при циррозе. Кроме того, для выявления аноректальных варикозных узлов применяют ректоскопию.

Биопсия печени подтверждает наличие поражения, устанавливает стадию и в большинстве случаев позволяет подтвердить его алкогольную этиологию.

Дифференциальная диагностика

В первую очередь необходимо проводить дифференциальную диагностику с неалкогольным стеатозом или стеато-гепатитом, развивающимся на фоне избыточной массы тела, СД и т.д. Помимо неалкогольного стеатоза, целесообразна дифференциальная диагностика с другими заболеваниями печени и желчевыво-дящих путей. С этой целью необходимы тщательный сбор анамнеза заболевания, установление этиологии заболевания и использование специфических серологических маркеров. Важно отметить, что при цирротической трансформации печени необходимо исключить первичный ге-патоцеллюлярный рак (обязательно определяют уровень α-фетопротеина) или ее метастатическое поражение.

Фармакотерапия

Важным и обязательным условием является полный отказ от употребления алкоголя, без чего прогрессирование заболевания почти неизбежно.

Важным компонентом лечения является адекватное поступление питательных веществ. Энергетическая ценность диеты должна быть не менее 2000 ккал в сутки, с содержанием белка 1 г на 1 кг массы тела и достаточным количеством витаминов

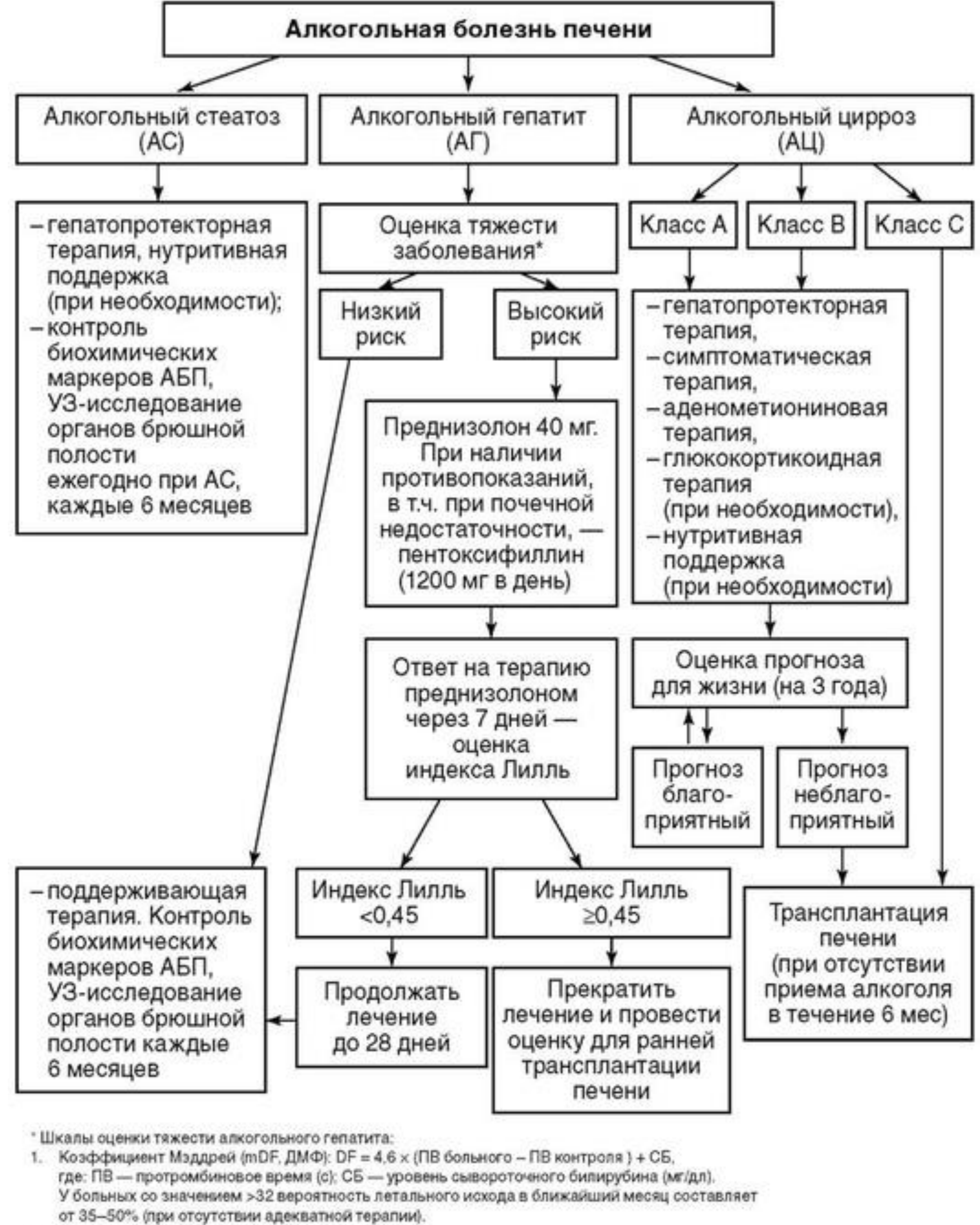


Рис. 4.1. Общая схема лечения алкогольной болезни печени

(в составе продуктов или мультивитамин-ных препаратов). При анорексии применяется энтеральное зондовое или парентеральное питание. Препаратами выбора при лечении на начальной стадии являются метаболические и производные дезоксихолевой кислоты: *Эссенциальные фосфолипиды внутрь во время еды 600 мг 3 р/сут, 3-6 мес*

или

Адеметионин в/в, в/м или внутрь 400 мг 2 р/сут не позднее 18 ч, 1-3 мес или *Урсодезоксихолевая кислота внутрь 10 мг/кг/сут, принимая всю дозу вечером, 3 мес.* На стадии гепатита препаратом выбора являются ГК. Для определения показаний к назначению ГК используются интенсивность цитолитических процессов и уровень трансаминаз более 10 норм. Препараты данной группы используются для коррекции гипериммунного ответа и характеризуются способностью оказывать блокирующее действие на цитотоксические и воспалительные механизмы развития заболевания. Традиционно применяются: *Преднизолон внутрь 40 мг/сут на 28 дней* или *Метилпреднизолон внутрь 32 мг/сут на 28 дней.*

Для оценки ответа на лечение ГК и целесообразности продолжения лечения препаратом данной группы используется шкала Лилль:

R = 3,19-0,101 × возраст + 0,147 × А0 + 0,0165 × (СБ1-СБ7) - 0,206 × ПН -

0,0065 × СБ0 - 0,0096 × МНО,

где: А0 - альбумин в день 0 (г/л); СБ0, СБ1, СБ7 - сывороточный билирубин в 0-й, 1-й и 7-й дни соответственно; ПН - коэффициент, связанный с наличием или отсутствием почечной недостаточности: при уровне сывороточного креатинина ниже 115 мкмоль/л (1,3 мг/дл) или КК менее 40 мл/мин ПН=0 (нет почечной недостаточности); при превышении указанных выше величин диагностируют почечную недостаточность (коэффициент ПН=1). Интерпретация результатов: R ≤0,16 - полный ответ; R=0,16-0,56 - частичный ответ на терапию; R ≥0,56 - отсутствие ответа. В случае плохого ответа рекомендуется прекратить лечение ГК. Абсолютными противопоказаниями к терапии ГК являются сепсис и гастроинтестиналь-ные кровотечения.

При наличии противопоказаний или при отсутствии эффекта от терапии ГК рекомендовано применять *пентоксифиллин* внутрь 400 мг 3 р/сут на 28 дней.

В качестве метаболической терапии рекомендован прием следующих препаратов:

Адеметионин в/м или в/ в 400-800 мг/сут, 2-3 нед с последующим назначением внутрь или внутрь 800-1600 мг/сут, 1-3 мес или *Метадоксин в/в 600-1200 мг/сут,*

до 4 нед, с последующим назначением внутрь 1000-1500 мг/сут, до 3 мес. При холестатической форме алкогольного гепатита используют производные дезоксихолевой кислоты - *урсодезоксихолевая кислота 15 мг/кг 3 р/сут, до 6 мес.*

Трансплантация печени - единственный эффективный метод лечения терминальных стадий поражения печени, в том числе и АБП. Общая схема лечения АБП представлена на рис. 4.1.

Литература

1. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и соавт. Клинические рекомендации Российского общества по изучению печени по ведению взрослых пациентов с алкогольной болезнью печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, коло-проктологии 2017. Т. 27, № 6. С. 20-40.

2. Лазебник Л.Б., Тарасова Л.В, Цыганова Ю.В. и соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению алкогольной болезни печени. М., 2018 (электронный ресурс). URL: http://www.nogr. org/index.php/rec/372-guid-14.

3. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease // Journal of Hepatology. 2018. Vol. 69. P. 154-181.

Неалкогольная жировая болезнь печени

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) является мультифакторным заболеванием, характеризующимся поражением печени различной степени тяжести, изменением метаболических параметров и повышением риска сердечно-сосудистых осложнений.

Эпидемиология

НАЖБП является самой частой патологией печени невирусной этиологии, развитие ее тесно связано с абдоминальным ожирением и ИР. В экономически развитых странах частота НАЖБП в структуре заболеваний печени невирусной этиологии достигает 70%. В практическом руководстве AASLD 2018 г. представлены данные эпидемиологических исследований, свидетельствующих о росте НАЖБП в популяции:

- при исследовании 11 448 больных в течение 5 лет частота выявления заболевания по данным УЗИ увеличилась на 12%;
- в когортном исследовании 77 425 субъектов, не имевших НАЖБП, через 4,5 года наблюдения у 10 340 исследуемых выявлен стеатоз печени.

В 2015 г. в Российской Федерации завершено масштабное (50 145 человек) эпидемиологическое исследование DIREG 2, по результатам которого НАЖБП зарегистрирована у 37,3% амбулаторных пациентов. НАЖБП встречается во всех возрастных группах, по оценке ВОЗ, она определяется у 27,6% детей и подростков с ожирением в возрасте от 5 до 18 лет, наибольшему риску ее развития подвержены женщины в возрасте 40-60 лет с признаками метаболического синдрома, частота заболевания увеличивается после 50 лет.

Этиология и патогенез

Проблема распространения заболеваемости НАЖБП в популяции связана со значительным ростом числа лиц, страдающих ожирением. Повышение ИМТ более 30 кг/м^2 в 20-47% случаев сопровождается развитием НАСГ. НАЖБП является компонентом коморбид-ной патологии, такие факторы риска, как АГ, дислипидемия, ожирение, СД 2 типа, часто сосуществуют с НАЖБП, способствуя повышению сердечно-сосудистого риска у этих пациентов.

Экспертами Национального института здоровья США НАЖБП признана составляющим компонентом метаболического синдрома. Возникновение и прогрессирование НАЖБП, как правило, связано с ИР, нарушениями липидного и углеводного обмена. Клинические рекомендации EASL-EASD-EASO по диагностике и лечению НАЖБП относят наличие СД 2 типа к неблагоприятным прогностическим критериям развития фиброза, ЦП и гепатоцеллюлярной карциномы. Нарушения углеводного обмена у 60% пациентов сочетаются со стеатозом печени, у 15% - НАСГ. Дислипидемия при НАЖБП характеризуется «атероген-ной триадой» - повышенным уровнем ТГ, уменьшением содержания ЛПВП. НАЖБП независимо связана с повышенным количеством малых плотных частиц ЛПНП - наиболее атерогенной фракцией ЛПНП.

Стеатоз печени может встречаться у 7% лиц с нормальной массой тела, в основном у женщин молодого возраста с нормальным уровнем печеночных ферментов. Причиной стеатоза в таких случаях могут быть различные токсины, лекарственные препараты или осложненное течение других заболеваний. Необходимо тщательно анализировать возможную связь признаков заболевания с сопутствующими заболеваниями, предшествующим приемом лекарств и помнить о возможности отсроченных фармакологических реакций - через 2 мес и более от момента приема лекарства (табл. 4.13).

Генетическая детерминированность имеет важное значение в фенотипиче-ской манифестации заболевания, поскольку первичные нарушения, возникающие в печени, могут обусловливаться различными биохимическими путями. У некоторых пациентов преобладает увеличение печеночного липогенеза, у других - нарушение экскреции липидов из печени и оксидации свободных жирных кислот. Носители аллеля I148M гена *PNPLA3* и аллеля E167K гена *TM6SF2* имеют более высокое содержание жира в печени и повышенный риск развития НАСГ.

Таблица 4.13. Факторы, вызывающие стеатоз печени

Первичный процесс	Патологический фактор
Лекарственные препараты	Амиодарон, ГК, синтетические эстрогены, дилтиазем, нифедипин, метотрексат, тамоксифен, рифампицин
Питание	Полное парентеральное питание. Голодание. Быстрое снижение массы тела. Низкобелковая диета
Хирургические вмешательства	Гастропластика. Еюноилеальное шунтирование. Обширная резекция тощей кишки
Метаболические	Болезнь Вебера-Крисчена. Липодистрофия. Абеталипопротеинемия
Экзогенные гепато-токсические вещества	Органические растворители, мышьяк, хлоронафтален, тетрахлорид углерода, хлороформ, хром, диоксин, фосфор, дихлордифенилтрихлорэтан, свинец, тетрахлорэтан
Фитотоксины	Афлатоксины, аманитины и горимитрин
Патология ЖКТ	Синдром избыточной бактериальной пролиферации в тонком кишечнике. Синдром нарушенного всасывания

Клинические формы

■ Жировой гепатоз - накопление жира в гепатоцитах.

■ НАСГ - некроз, воспаление, фиброз.

■ ЦП - изменение архитектоники печени.

Клиническая картина

Нередко ранняя диагностика НАЖБП затруднена, поскольку симптомы стеато-за и стеатогепатита у больных, как правило, отсутствуют либо они неспецифичны и не коррелируют с тяжестью поражения печени. При обычном течении НАЖБП у 15-20% пациентов со стеатозом печени через 8-13 лет возникает НАСГ. Из них у 10-15% формируются ЦП и печеночная недостаточность. Современные представления о прогрессировании НАЖБП исходят из того, что стеатоз печени имеет низкий риск прогрессирования. НАСГ, напротив, является прогрессирующей формой патологии, которая может приводить к развитию цирроза и гепатоцеллюлярной карциномы.

В метаанализе распространенности НАСГ в популяции по данным биопсии печени, проводимой по различным показаниям, установлено, что морфологические признаки НАСГ определяются не только у лиц с клиническими признаками поражения печени - гепатомегалией, слабостью, изменением уровня печеночных ферментов, но и при отсутствии клинических симптомов:

■ у пациентов, имеющих клинические симптомы, - 59,10%;

■ у пациентов без клинической симптоматики - от 6,67% до 29,85%. Длительное время единственным проявлением заболевания могут быть гепа-томегалия и стойкое повышение уровня АЛТ - в 75% случаев. Морфологически заболевание проявляется крупнокапельным и/или мелкокапельным стеатозом, поражающим более 5% ткани печени, при наличии или отсутствии воспалительной реакции и фиброза. ЦП у пациентов с НАЖБП в течение ряда лет протекает бессимптомно и проявляется тогда, когда появляются признаки декомпенсации. В 90% криптогенный ЦП, возникающий без очевидной этиологии, является исходом НАСГ.

Наличие коморбидной патологии, сопутствующей НАЖБП, определяет высокую смертность этих больных от различных причин. По данным AASLD, смертность, связанная с поражением печени, стоит на втором или третьем месте, тогда как основной причиной смерти является острое сердечно-сосудистое осложнение. *Повышение сердечно-сосудистой смертности, ассоциированное с НАЖБП, превалирует в мужской популяции.* Сочетание факторов сердечно-сосудистого риска у пациентов является причиной более высокого риска ИБС в сравнении с лицами того же возраста и пола.

Диагностика

Диагностика заболевания на ранней стадии имеет важное прогностическое значение и, учитывая зачастую бессимптомное течение процесса, требует проведения целенаправленного диагностического поиска заболевания у лиц, имеющих нарушения углеводного и липидного обмена.
Уровень трансаминаз при НАСГ может длительное время оставаться в норме, что затрудняет своевременную диагностику и приводит к отсутствию лечения у больных. Отличительной особенностью таких больных является наличие признаков метаболического синдрома: ожирения, дислипидемии, АГ, нарушений углеводного обмена, а также признаков субклинического атеросклероза - повышения толщины комплекса интима-медиа и возникновения атеросклеротических бляшек в каротидной зоне.

Учитывая наличие у больных высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, диагностику и лечение НАЖБП необходимо проводить на ранних стадиях заболевания. Согласно рекомендациям EASL-EASD-EASO (2016 г.) и практическому руководству AASLD (2018 г.), в стандартный план обследования пациентов с ожирением или метаболическим синдромом необходимо включать анализ ферментов печени и/или УЗИ для выявления стеатоза печени. У пациентов высокого риска (возраст >50 лет, СД 2 типа, метаболический синдром) целесообразно интенсивное выявление тяжелой формы заболевания - НАСГ, отягощенного фиброзом (уровень доказательности А2). Кроме того, всех пациентов со стеатозом печени необходимо обследовать на наличие проявлений метаболического синдрома независимо от уровня ферментов печени. Больным с постоянным повышенным уровнем ферментов следует проводить скрининг для выявления НАЖБП, поскольку она является основной причиной бессимптомного повышения уровня печеночных ферментов (А1).

Пациенты, у которых отмечается повышение активности АЛТ/АСТ и/или ГГТП более чем в 1,5 раза выше верхней границы нормы по результатам не менее двух последовательных лабораторных анализов и определяются признаки стеатоза печени по данным УЗИ, классифицируются как больные с НАСГ. В Российских клинических рекомендациях по диагностике и лечению НАЖБП отмечено, что у каждого пациента важно исключить стадию фиброза печени и риск прогрессирования заболевания. Хорошие результаты получены при использовании транзиторной фиброэластометрии, которая позволяет дополнительно выявлять фиброз печени и оценивать его степень. Для уточнения выраженности фиброза в общей врачебной практике можно использовать шкалу оценки стадии фиброза при НАЖБП (NAFLD fibrosis score) (1В). Шкала учитывает возраст, ИМТ, нарушения углеводного обмена, уровень АСТ и АЛТ, количество тромбоцитов и альбумина. Значение NAFLD firbrosis score 1,455 и ниже позволяет исключить наличие выраженного фиброза печени. Если показатель выше 0,676, то это свидетельствует в пользу фиброза стадии F3, пациента следует направить в специализированную клинику для выполнения транзиторной эластографии.
Сочетанное использование маркеров фиброза и показателей транзиторной эластографии обеспечивает дополнительную диагностическую эффективность и позволяет в ряде случаев избежать биопсии печени. При выраженном фиброзе или

ЦП эффективность этих методов диагностики недостаточна, диагноз необходимо подтверждать с помощью биопсии печени, учитывая клиническое состояние пациента (В2).

Дифференциальная диагностика

Диагностика НАЖБП представляет собой трудную задачу и осуществляется методом исключения других заболеваний печени. Оптимальной диагностической тактикой для диагностики НАЖБП в общей врачебной практике является использование последовательного алгоритма, применявшегося в клиническом исследовании DIREG 2. На первичном амбулаторном приеме проводятся сбор детального медицинского анамнеза, анамнеза жизни и клиническое обследование для исключения групп пациентов со следующей патологией:

■ прием алкоголя в гепатотоксической дозе (среднесуточная доза этанола ≥40 мг для мужчин и ≥20 мг для женщин);

■ наличие в анамнезе вирусного гепатита, АИГ, токсического поражения печени, наследственных заболеваний печени;

■ пациента относят в группу с подозрением на ЦП, если по данным физикального осмотра в условиях амбулаторной практики обнаружено не менее двух из нижеперечисленных признаков: телеангиэк-тазии, иктеричность склер, пальмарная эритема, «хлопающий» тремор, гепато-мегалия или спленомегалия, диаметр воротной вены более 12 мм или неоднородная структура печени по данным УЗИ. При условии исключения иных хронических заболеваний печени к группе с подозрением на наличие НАЖБП относится каждый пациент, у которого имеется хотя бы один из известных факторов риска НАЖБП, а также любые отклонения в показателях крови, характеризующие поражение печени (активность АЛТ, АСТ, ГГТП, уровень ПВ, глюкозы, ХС, ТГ, количество тромбоцитов). Для подтверждения стеатоза печени используются методы визуализации - УЗИ или МРТ печени. В общей врачебной практике рекомендуется метод УЗИ, при котором стеатоз определяется при количестве жировых включений в ткани печени не менее 30%. Основными ультразвуковыми признаками стеатоза печени являются дистальное затухание эхосигнала, диффузная гипе-рэхогенность печени («яркая печень»), увеличение эхогенности печени по сравнению с почками, нечеткость сосудистого рисунка.
У каждого пациента с подозрением на НАЖБП проводятся повторная оценка показателей биохимического анализа крови через 1 мес и детальная регистрация режима приема алкоголя. Дополнительные лабораторные анализы крови проводятся с целью определения активности ЩФ, уровня билирубина, альбумина, ПВ, γ-глобулина, сывороточного железа.

Лечение

Модификация образа жизни является основой лечения неалкогольной болезни печени в условиях амбулаторной практики, а профилактику необходимо проводить с учетом сопутствующих факторов сердечно-сосудистого риска. Цель врача общей практики должна состоять в лечении не только заболевания печени, но также связанных с ней сопутствующих метаболических нарушений, таких как дислипи-демия и нарушения углеводного обмена.

Основой лечения НАЖБП и сопутствующих ей метаболических нарушений является уменьшение ожирения. Нормализация массы тела играет положительную роль как в снижении стеатоза печени, так и коррекции сердечно-сосудистого риска.

Диета. Для пациентов с избыточной массой тела и ожирением показано снижение общей энергетической ценности пищевого рациона. Суточная калорийность

подбирается индивидуально в зависимости от массы тела, возраста, пола, уровня физической активности с использованием специальных формул.

Сначала рассчитывают количество калорий для основного обмена:

для женщин:

18-30 лет: (0,06 × вес в кг + 2,037) × 240; 31-60 лет: (0,034 × вес в кг + 3,54) × 240; старше 60 лет: (0,04 × вес в кг + 2,76) × 240; *для мужчин:*

18-30 лет: (0,06 × вес в кг + 2,9) × 240; 31-60 лет: (0,05 × вес в кг + 3,65) × 240; старше 60 лет: (0,05 × вес в кг + 2,46) × 240. *Полученное значение умножают на коэффициент физической активности:*

■ 1,1 - низкая активность;

■ 1,3 - умеренная;

■ 1,5 - тяжелая физическая работа или активное занятие спортом.

Полученная цифра соответствует калорийности суточного рациона.

Для снижения массы тела из рассчитанной величины суточных энергозатрат вычитают 500-700 ккал. Однако минимальное потребление калорий в сутки должно быть не менее 1200 ккал для женщин и не менее 1500 для мужчин. Доказано, что снижение массы тела на 5-10% сопровождается уменьшением гепатоспленомега-лии, активности АЛТ, АСТ и коррелирует с регрессированием стеатоза печени.

Следует учесть, что быстрая потеря веса может привести к усилению проявлений НАСГ на фоне активации воспаления вследствие усиления периферического липолиза и увеличения поступления свободных жирных кислот в печень. Для больных ожирением и НАЖБП безопасным и эффективным является снижение массы тела на 500 г в неделю для детей и на 1600 г в неделю для взрослых.

Всем пациентам с НАЖБП рекомендуется соблюдение диетических рекомендаций:

■ ограничение жиров до 25-30% общей энергетической ценности пищи;

■ соотношение полиненасыщенных и насыщенных жирных кислот в пище более 1 (исключение сливочного масла, животного жира, твердых сортов маргарина и пр., употребление продуктов, богатых полиненасыщенными жирными кислотами, - растительное масло, морепродукты, рыба, птица, маслины, орехи с учетом энергетической потребности);

■ уменьшение потребления продуктов с высоким содержанием ХС (не более 300 мг/сут) - исключение субпродуктов (печени, почек), икры, яичного желтка, сырокопченых колбас, жирных сортов мясных и молочных продуктов;

■ исключение продуктов, приготовленных в результате такой обработки пищи, как жарка, фритюр и т. д.;

■ обогащение пищи витаминами и естественными пребиотиками (фрукты, топинамбур, лук-порей, артишоки);

■ для больных с НТГ и СД 2 типа актуальна диета с исключением простых и ограничением сложных углеводов, что способствует достижению метаболического контроля.

Физическая нагрузка. Обязательным условием лечения больных НАЖБП является физическая нагрузка. Она оказывает положительный эффект на снижение массы тела и чувствительность к инсулину. Степень снижения ИР, как правило, коррелирует

с интенсивностью физических упражнений, которые рекомендуется проводить не менее 3-4 раз в неделю, продолжительностью 30-40 мин.

Основой медикаментозной терапии НАЖБП является коррекция дислипиде-мии и ИР. Среди препаратов, влияющих на ИР, метформин может назначаться больным сопутствующим СД. Назначение метформина оправдано с целью профилактики стеатоза печени, однако при развитии и прогрессировании НАСГ он не оказывает выраженного эффекта на гистологическую картину печени и не рекомендуется для специфического лечения (1А). Для лечения стеатогепатита у пациентов с гистологически подтвержденным НАСГ можно использовать тиазолидинди-оны (пиоглитазон в дозе 30 мг/сут), однако безопасность этой группы препаратов при длительном применении у больных НАСГ требует дальнейшего изучения.

Снижение массы тела благоприятно отражается на показателях липидного профиля, однако не всегда бывает достаточным для их нормализации. В рекомендациях EASL-EASD-EASO 2016 г. полиненасыщенные жирные кислоты считаются препаратами первой линии для коррекции гипертриглицеридемии у пациентов с признаками НАСГ, однако в практическом руководстве AASLD 2018 г. отмечена необходимость получения дополнительных данных об их эффективности.

Статины большинством гастроэнтерологических обществ рекомендуются для коррекции дислипидемии у пациентов без нарушений функции печени. Однако в реальной клинической практике необходимость их применения возникает у большинства больных с высоким сердечно-сосудистым риском, несмотря на повышение уровня трансаминаз. В таких случаях используется схема совместного назначения статинов с гепатопротекто-ром - урсодезоксихолевой кислотой, которая увеличивает утилизацию печеночного ХС и противодействует эффектам липотоксичности.

Совместное назначение статинов и ур-содезоксихолевой кислоты позволяет добиться нормализации показателей ли-пидного спектра без повышения уровня трансаминаз. Если у пациента уровень трансаминаз более чем в 3 раза превышает верхнюю границу нормы, то рекомендуется начинать лечение с назначения урсо-дезоксихолевой кислоты в дозе 15 мг/кг массы тела в течение 3 мес. После снижения уровня трансаминаз рекомендуется присоединить к терапии статины в дозе меньше рекомендуемой. Если же уровень трансаминаз не превышает трех норм, то пациентам с НАСГ и высоким уровнем ХС ЛПНП можно сразу назначить комбинированную терапию статином и урсодезок-сихолевой кислотой 15 мг/кг массы тела курсом от 3 до 6 мес или до нормализации уровня трансаминаз.

Лечение НАЖБП на ранней стадии имеет важное прогностическое значение, поскольку основной целью лечения является регрессия гистологических изменений в печени. На сегодняшний день не выработаны единые стандарты для проведения гепатопротективной терапии НАЖБП, кроме стран Азиатско-Тихоокеанского региона, необходимо дальнейшее расширение доказательной базы их эффективности. Вместе с тем установлено, что наибольший эффект отмечается при терапии, начатой на стадии стеатоза, когда отсутствуют значительные морфологические и воспалительные изменения в печени. Имеются данные о положительном эффекте препарата орнитин, применяемого на стадии стеатоза печени. При развитии НАСГ или фиброза стадии F2 и выше эффективность лекарственной терапии снижается.

Одной из важных целей своевременно начатого лечения НАЖБП является снижение у больных кардиоваскулярного риска. *Имеются данные, что при проведении профилактической терапии НАЖБП не ассоциируется с сердечно-сосудистыми осложнениями,* поскольку коррекция метаболических нарушений, имеющихся у больных, уменьшает степень сердечнососудистого риска.

Высокая распространенность в популяции, тенденция к росту заболевания, охват наиболее работоспособной части населения позволяют отнести НАЖБП к одной из актуальных проблем клинической медицины. Учитывая зачастую бессимптомное течение НАЖБП, возрастает роль врача общей врачебной практики в проведении целенаправленного диагностического поиска у лиц, имеющих нарушения углеводного и липидного обмена, своевременной диагностике и предотвращении прогрессирования заболевания.

Литература

1. Диспансерное наблюдение больных хроническими неинфекционными заболеваниями и пациентов с высоким риском их развития: Методические рекомендации / Под ред. С.А. Бойцова и А.Г. Чуча-лина. М., 2014. 112 с.

2. Ивашкин В.Т., Драпкина О.М., Маев И.В. и соавт. Распространенность неалкогольной жировой болезни печени у пациентов амбулаторно-поликлинической практики в Российской Федерации: результаты исследования DIREG 2 // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2015. Т. 6. С. 31-41.

3. Ивашкин В.Т., Маевская М.В., Павлов Ч.С. и соавт. Клинические рекомендации по диагностике и лечению неалкогольной жировой болезни печени Российского общества по изучению печени и Российской гастроэнтерологической ассоциации // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2016. Т. 2. С. 24-42.

4. Цуканов В.В., Каспаров Э.В., Тонких Ю.Л., Васютин А.В. Новые аспекты неалкогольной жировой болезни печени // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктоло-гии. 2015. № 4. С. 34-38.

Цирроз печени

Цирроз печени (ЦП) - полиэтиологическое прогрессирующее заболевание печени, характеризующееся значительным уменьшением количества функционирующих гепатоцитов, нарастающим фиброзом, перестройкой нормальной структуры паренхимы и сосудистой системы печени, появлением узлов регенерации и развитием в последующем печеночной недостаточности и портальной гипертензии.

Эпидемиология

В экономически развитых странах ЦП входит в число шести основных причин смерти в возрасте 35-60 лет и составляет от 14 до 30 случаев на 100 тыс. населения. В мире ежегодно умирают 40 млн человек от вирусного ЦП и гепатоцеллюлярной карциномы, развивающейся на фоне носительства HBV. В странах СНГ ЦП встречается у 1% населения.

Этиология

На конгрессе гастроэнтерологов (Лос-Анджелес, 1994 г.) ЦП признан терминальной стадией хронического гепатита, при которой фиброз приводит к нарушению архитектоники печени. Этиология ЦП разнообразна. Наиболее частыми причинами развития ЦП признаются хроническая интоксикация алкоголем (по разным данным, от 40% до 80%) и вирусные гепатиты В, С и D (30-40%). Особенно тяжелым течением отличаются алкогольно-вирусные ЦП с быстропрогрессирующей динамикой заболевания.

Вирусный гепатит (B, C, D). Наиболее циррогенны вирусы С и D, причем HCV называют «ласковым убийцей», так как он приводит к ЦП в большинстве случаев, при этом длительно заболевание не имеет никаких клинических проявлений.

Токсическое воздействие на печень.

Злоупотребление алкоголем, заболевание развивается через 10-15 лет от начала употребления (60 г/сут для мужчин, 20 г/сут для женщин).

Химические токсические вещества:

■ промышленные воды (четыреххлористый углерод, хлороформ, бензол);

■ соли тяжелых металлов (ртуть);

■ грибные яды;

■ афлатоксины (содержатся в перезимовавшем зерне, кукурузе, рисе). *Гепатотоксические лекарственные*

препараты: метилдопа, изониазид, ПАСК, ипразид[р], препараты мышьяка, пропранолол в больших дозах, цитоста-тики, стероидные анаболические препараты и андрогены. Андрогены, анаболики, большие транквилизаторы могут вызвать билиарный ЦП. *Генетические нарушения обмена:*

■ дефицит α_1-антитрипсина;

■ дефицит галактозо-1-фосфатуридил-трансферазы;

■ гликогеноз;

■ гемохроматоз;

■ гепатоцеребральная дистрофия (болезнь Вильсона-Коновалова). *Обструкция внепеченочных и внутрипеченочных желчных путей.* Вну-трипеченочная обструкция аутоиммунного генеза ведет к развитию первичного билиарного цирроза. Вторичный били-арный цирроз развивается вследствие длительного нарушения оттока желчи на уровне крупных внепеченочных и внутрипеченочных желчных протоков [желчнокаменная болезнь (ЖКБ), воспалительные и рубцовые сужения жел-чевыводящих путей, синдром Кароли]. ЦП развивается через 3-18 мес после нарушения проходимости желчного протока.

Длительный венозный застой печени:

■ СН (особенно при трикуспидальной недостаточности);

■ КП;

■ болезнь Бадда-Киари.

Обменно-алиментарные нарушения:

■ наложение обходного тонкокишечного анастомоза;

■ ожирение;

■ тяжелые формы СД. *Криптогенный цирроз:* приблизительно у 10-35% больных этиологию цирроза установить не удается. Такие наблюдения относят к циррозам, причины которых пока неизвестны. К ним относятся первичный билиарный цирроз, индийский детский цирроз.

Патогенез

Формирование ЦП происходит в течение многих месяцев и лет. Пусковым фактором в морфогенезе ЦП является гибель печеночной паренхимы. Некроз гепато-цитов может

быть инициирован прямым повреждающим воздействием (алкоголь, гепатотоксические химические соединения и медикаменты, наследственные заболевания), гипоксией (застойные изменения печени), а также иммуновоспалительным повреждением (вирусный ГВ, гепатит С и гепатит D, АИГ, билиарный цирроз).

Важнейший фактор в генезе ЦП - воспалительная реакция печени на повреждение. Воспалительный процесс при ЦП характеризуется интенсивным фиброзообразованием, формируются соединительнотканные септы, печеночная долька фрагментируется на псевдодольки.
Соединительнотканные септы приводят к деформации печеночной ткани, создаются условия для формирования внутрипе-ченочных портокавальных шунтов. Кровь поступает сразу в систему печеночной вены, минуя паренхиму псевдодолек, что вызывает ишемию и некроз.

В печени выделяются стимулирующие регенерацию вещества, развиваются узлы регенерации. *Узел регенерации (ложная долька)* - проявление нарушения долькового строения печени, выраженное в отсутствии обычной радиарной ориентации печеночных балок и неправильном расположении сосудов (центральная вена отсутствует, портальные триады обнаруживаются непостоянно). Узел регенерации состоит из пролиферирующих гепа-тоцитов, пронизанных соединительной тканью.

Классификация

В соответствии с последней классификацией (Лос-Анджелес, 1994) циррозы различают по этиологии, степени активности, морфологическим изменениям печени, степени компенсации (табл. 4.14).

Таблица 4.14. Классификация цирроза печени

Этиология	Морфология	Активность	Компенсация (по Чайлд-Пью)
Вирусный. Алкогольный. Лекарственный. Вторичный билиарный. Наследственный. Застойный. Обменно- алиментарный. Криптогенный	Микронодулярный. Макронодулярный. Смешанный. Билиарный	Активный (минимальная, умеренная, выраженная активность). Неактивный	Компенсированный. Субкомпенсированный. Декомпенсированный

Этиологическая классификация основана на определении этиологического фактора ЦП.

Морфологическая классификация циррозов печени, основанная на минимуме критериев, впервые была принята Всемирной ассоциацией гепато-логов (Акапулько, 1974) и ВОЗ (1978). Различают следующие морфологические варианты ЦП:

■ мелкоузловой, или мелконодулярный (диаметр узлов от 1 до 3 мм);

■ крупноузловой, или макронодулярный (диаметр узлов более 3 мм);

■ смешанный (при котором наблюдаются различные размеры узлов)
формы. *Микронодулярный цирроз (портальный цирроз).*

Все узлы имеют одинаковый размер и диаметр менее 3 мм. На поверхности печени определяются мелкие узлы, около 1-2-3 мм в диаметре, расположены регулярно, имеют одинаковую величину, разделены тонкой (шириной 2 мм) сетью рубцовой ткани.

Макронодулярный цирроз (постнекротический цирроз).
Диаметр многих узлов составляет более 3 мм, однако эта величина может варьировать, и размер некоторых узлов достигает нескольких сантиметров. Печень резко деформирована, поверхность представляет собой неравномерно расположенные узлы разной величины (более 3 мм), которые разделены нерегулярными тяжами разной ширины.

Смешанная форма диагностируется тогда, когда количество крупных и мелких узлов практически одинаково. Формируется в 2 случаях:

■ микронодулярный цирроз + массивные дисциркуляторные некрозы печени;

■ макронодулярный цирроз + мезенхи-мальные клеточные реакции на очагово-некротические изменения, образование септ и дробление долек. *Первичный билиарный ЦП* - истинный портальный цирроз, в основе которого - негнойный некротический холангит и холангиолит. Ведущее место в происхождении первичного билиарного ЦП принадлежит генетическим нарушениям иммунорегуляции. В эволюции болезни прослеживаются стадии: сначала развивается хронический негнойный холангит, сопровождающийся деструкцией билиар-ного эпителия и последующим некрозом желчных канальцев. В ответ на деструкцию происходят пролиферация, рубцевание желчных протоков, образование септ и ложных долек. Микроскопически эпителий мелких желчных протоков не-кротизирован, стенка их инфильтрирована лимфоцитами и макрофагами. Нередко образуются саркоидоподобные гранулемы.

Вторичный билиарный ЦП связан с обструкцией внепеченочных желчных путей или с их инфицированием и развитием бактериального, обычно гнойного холангита и холангиолита. Микроскопически отмечаются расширение и разрыв желчных капилляров, «озера желчи», холангит.

Активность цирроза печени

Течение ЦП хроническое, прогрессирующее, с обострениями и ремиссиями, определяется активностью патологического процесса в печени. Важным показателем активности ЦП является высокая интенсивность мезенхимально-воспалительного процесса, она свидетельствует о продолжающемся прогрессиро-вании патологического процесса. Гистологически активная фаза проявляется пролиферацией купферовских клеток, воспалительно-клеточной инфильтрацией внутри печеночных долек, появлением большого количества ступенчатых некрозов гепатоцитов, усилением фибро-генеза.

Для активной фазы ЦП характерны ги-пергаммаглобулинемия, гипоальбумине-мия, повышение СОЭ, содержания Ig всех классов, высокий уровень в крови алани-новой и аспарагиновой аминотрансфераз (табл. 4.15).

Таблица 4.15. Лабораторные показатели степеней активности цирроза печени

Показатели	Умеренная степень активности	Выраженная степень активности
α_2-Глобулины	Повышается до 13%	Повышается больше 13%
γ-Глобулины	Повышается до 27-30%	Повышается больше 27-30%
Тимоловая проба	Повышается до 8-9%	Повышается больше 8-9%
АЛТ	Повышается в 1,5-2 раза	Повышается в 3-4 раза и более
Сулемовая проба	Снижается от 1,8 до 1,2 мл	Снижается меньше 1,2 мл

Активный патологический процесс характеризуется также и клиническими проявлениями: ухудшением самочувствия, болями в области печени, похуданием, желтухой, повышением температуры тела, появлением новых звездчатых телеангиэктазий. Сравнительная характеристика активной и неактивной фаз ЦП представлена в табл. 4.16.

Таблица 4.16. Клинические особенности активной и неактивной фазы цирроза печени

Показатели	Активная фаза	Неактивная фаза
Повышение температуры	Характерно	Нехарактерно
Желтуха	Обычно увеличивается	Не усиливается
Диспептические явления	Усиливаются	Слабо выражены
Сосудистые звездочки	Появляются новые	Уменьшаются
Асцит	Увеличивается	Отсутствует
Геморрагии	Имеются	Отсутствуют
Похудание	Прогрессирующее	Отсутствует
Общая слабость	Усиливается	Не прогрессирует
Кожный зуд	Усиливается	Слабо выражен

Классификация степени тяжести по Чайлду-Пью

В настоящее время признано, что для прогноза при ЦП большее значение имеет определение этиологии и степени тяжести ЦП по *шкале Чайлда-Пью.* В 1964 г. сначала была предложена система критериев Чайлда-Турко, а в 1973 г. Пью модифицировал ее (табл. 4.17).

При классе А выживаемость составляет 6-7 лет, при классе С - 2 мес. Класс тяжести учитывается при отборе лиц для трансплантации печени. Эта система в основном применяется при отсутствии жиз-неугрожающих осложнений.

Для определения прогноза у больных ЦП в момент развития таких осложнений, как желудочно-кишечное кровотечение, кома, сепсис и др., используется *система критериев SAPS (Simplifed Acute Physiology Score),* включающая основные физиологические параметры, в большинстве своем прямо не связанные с состоянием печени. Сюда входят: возраст, ЧСС и ЧД, САД, температура тела, диурез, гематокрит, число лейкоцитов крови, концентрация в сыворотке крови мочевины, калия, натрия и бикарбонатов, стадия печеночной комы.

Таблица 4.17. Индекс тяжести цирроза печени по Чайлду-Пью

Баллы	Общий билирубин, ммоль/л	Альбумин, г%	ПВ (с) или индекс	Печеночная энцефалопатия (степень)	Асцит
1	<40	>3,5	1-4 (>60)	Нет	Нет
2	40-60	2,8-3,5	4-6 (40-60)	I-II	Мягкий
3	>60	<2,8	>6 (<40)	III-IV	Напряженный

Класс А (5-6 баллов) - компенсированный. Класс В (7-9 баллов) - субкомпенсированный. Класс С (>9 баллов) - декомпенсированный.

Клиническая картина

Жалобы: слабость, утомляемость, снижение аппетита, тупые боли в правом подреберье, усиливающиеся после употребления острой, жирной пищи, физической нагрузки, вздутие живота, лихорадка, снижение массы тела, носовые кровотечения, подкожные кровоизлияния, кожный зуд, нарушения потенции у мужчин, менструального цикла у женщин.

При осмотре могут наблюдаться уменьшение объема мышечной массы, снижение мышечного тонуса и силы, печеночный запах изо рта, желтушность кожных покровов

и видимых слизистых оболочек, ладонная эритема, сосудистые звездочки, контрактура Дюпюитрена, гинекомастия и атрофия яичек у мужчин, периферические отеки, асцит, лакированный красный язык, изменение размеров, консистенции печени (плотная, бугристая), увеличение размеров селезенки, изменения психического статуса (умственная и двигательная заторможенность, нарушение восприятия информации, ухудшение навыков управления автомобилем, спутанность сознания, «хлопающий» тремор рук).

Диагностика

1. *Тщательный опрос,* анализ данных истории болезни, жизни, перенесенных заболеваний, наследственности.

2. *Обязательные лабораторные исследования.*

Однократно: калий и натрий крови, группа крови, резус-фактор, анализ кала на скрытую кровь, вирусные маркеры (HBsAg, HBeAg, AT к HBV, HCV, вирусу гепатита D).

Двукратно: билирубин общий и прямой (повышены при обострении, в стадии декомпенсации, при развитии печеночно-клеточной недостаточности), ХС крови (снижение при обострении и декомпенсации), мочевина крови, общий анализ крови, ретикулоциты, тромбоциты, общий белок и белковые фракции (снижение альбумина), АСТ, АЛТ (при компенсированном ЦП - в норме, при обострении, декомпенсации - повышены, в терминальной стадии - снижены), ЩФ, ГГТП, общий анализ мочи (может наблюдаться ПУ, цилиндрурия, микрогематурия, особенно при развитии гепаторенального синдрома), фибриноген.
3. *Дополнительное лабораторное исследование:* медь и церулоплазмин сыворотки крови, антигладкомышечные, АМА и ANA (если исследования на вирусные маркеры отрицательные и имеется подозрение на аутоиммунный и первичный билиарный цирроз), α-фетопротеин крови (при подозрении на гепатому), токсические вещества в крови (при подозрении на интоксикацию), коагулограмма.

4. *Обязательные инструментальные исследования:* УЗИ печени, ЖП, поджелудочной железы, селезенки и сосудов портальной системы, ЭГДС, гистологическое исследование биоптата печени.

5. *Дополнительное инструментальное исследование:* КТ, чрескожная или прицельная (лапароскопическая) биопсия печени, параабдоминоцентез, биохимическое, бактериологическое и цитологическое исследование асцитической жидкости.

6. *Консультации специалистов* по показаниям: окулиста, хирурга, гинеколога, уролога.

Основные клинико-лабораторные синдромы.

■ Синдром портальной гипертензии.

■ Синдром печеночной недостаточности.

■ Синдром цитолиза.

■ Синдром холестаза.

■ Мезенхимально-воспалительный синдром.

Синдром печеночной недостаточности

Печеночная недостаточность - комплекс нарушений метаболизма с обязательными изменениями интеллекта, психики, моторно-висцеральной деятельности.

Клиническая картина печеночной недостаточности:

■ геморрагический синдром;

■ желтуха;

■ лихорадка (нарушение инактивации в печени пирогенного стероида этиохо-ланола);

■ печеночные знаки;

■ биохимические изменения;

■ печеночная энцефалопатия. *Печеночные знаки* - результат гиперэстрогенемии и усиления периферического превращения андрогенов в эстрогены - появление на коже верхней половины туловища сосудистых звездочек, ангиомы у края носа, в углу глаз, эритема ладоней («печеночная ладонь»), лакированный, отечный язык бруснично-красного цвета, карминово-красная окраска слизистой полости рта и губ, гинекомастия, атрофия половых органов, уменьшение выраженности вторичных половых признаков.

Биохимические изменения: гипоальбу-минемия, снижение ПТИ, снижение уровня фибриногена, увеличение непрямого билирубина - возможна желтуха.

Печеночная энцефалопатия - крайняя форма печеночной недостаточности, выражающаяся в развитии нейропсихического расстройства. Факторы, провоцирующие острую печеночную энцефалопатию:

■ нарушения электролитного баланса под воздействием диуретиков, рвоты, диареи;

■ кровотечения из ЖКТ;

■ психоактивные вещества - алкоголь;

■ инфекции - спонтанный бактериальный перитонит, бронхолегочные инфекции;

■ запоры;

■ пища, богатая белками.

Угнетение ЦНС наступает под действием аммиака и фенолов, ароматических и содержащих серу аминокислот, накапливающихся в крови вследствие повышенного поступления в общий кровоток из кишечника. В ЦНС происходит дисфункция нейромедиаторных систем под действием разнообразных нейротоксинов, особенно аммиака. Ведущим симптомом является нарушение сознания с расстройством сна. Сонливость появляется рано, в дальнейшем развивается инверсия сна. К ранним признакам расстройства сознания относятся заторможенность, апатия, односложность ответов. Возможно также изменение личности - раздражительность, потеря интереса к семье, расстройство интеллекта.

Наиболее типичный неврологический симптом - «хлопающий тремор» (асте-риксис), связанный с нарушением поступления афферентных импульсов от суставов в ретикулярную формацию. Асте-риксис демонстрируют на вытянутых руках с расставленными пальцами или при максимальном разгибании кисти больного с фиксированным предплечьем. При этом наблюдаются быстрые сгибательно-раз-гибательные движения в пястно-фалан-говых и лучезапястных суставах, часто с латеральными движениями пальцев.

Диагностика печеночной энцефалопатии. Для диагностики используют простой тест Рейтана на соединение чисел.

Синдром портальной гипертензии

Портальная гипертензия - синдром повышенного портального давления с нарушенным кровотоком, сопровождающийся спленомегалией, варикозным

расширением вен пищевода, желудка, асцитом, возможными кровотечениями из расширенных вен пищевода и кавернозных телец прямой кишки.

Патогенез. Система кровообращения печени включает два приносящих кровеносных сосуда: воротная вена (70-80% объема притекающей крови) и печеночные артерии (20-30% объема притекающей крови). Оба приносящих сосуда разветвляются в печени до общей капиллярной сети, которая открывается в *v. centralis,* по которой кровь попадает через систему печеночных вен в нижнюю полую вену.

В норме давление в прекапиллярной части артериальной системы 110-120 мм рт. ст., а в венулах 5-10 мм рт.ст. Эта огромная разница должна была бы привести к исключительно высокому давлению в портальной системе, но это предотвращается довольно сложной системой специальных сфинктеров на пути артериального потока, которые выравнивают давление:

■ *сфинктер Пинкмаутера* - входной сфинктер на границе дольки и синусоида;

■ *сфинктер мышечного уплотнения в артериальной стенке* - где артерия открывается в печеночную дольку;

■ *сфинктер в месте впадения синусоида в центральную вену.* Формированию портальной гипертензии

при ЦП способствуют гибель сфинктеров, возрастание количества коллагена в пространстве Диссе, из-за чего нарушается регуляция давления в капиллярной системе печени. В периоде активного ЦП выраженность портальной гипертензии усугубляется. *Последствия портальной гипертензии:*

■ спленомегалия и гиперспленизм;

■ выключение дезинтоксикационной функции печени - развитие интоксикации, в том числе с поражением ЦНС (экзогенная, портокавальная, ложная, обходная печеночная энцефалопатия);
■ варикозное расширение вен пищевода. *Клиническая картина портальной гипертензии:* вздутие живота и чувство переполнения желудка после приема любой пищи, ощущение постоянного переполнения кишечника, прогрессирующий полигиповитаминоз, гепатоспленомега-лия - гиперспленизм (лейкопения, тромбоцитопения, анемия), асцит, расширение вен передней брюшной стенки, геморрой и флебоэктазии пищевода, энцефалопатия (гепатаргия, гепатоцеребральный синдром).

Ранними симптомами портальной ги-пертензии служат упорный диспептиче-ский синдром, метеоризм, поносы, похудание. Значительное увеличение селезенки, варикозное расширение вен с возможным кровотечением и асцит - поздние симптомы портальной гипертензии. Часто уже первое кровотечение из флебоэктазий бывает роковым, так как ведет к резкому ухудшению функции печени.

Диагностика портальной гипертен-зии.

Аммиачная проба - определение степени портосистемного шунтирования. Дают внутрь 3 г хлорида аммония, а затем определяют его содержание в крови. У здорового человека после нагрузки концентрация аммиака крови не изменяется (11-35 мкмоль/л). При наличии шунтирования - увеличивается в 2-3 раза.

УЗИ - увеличение диаметра селезеночной (в норме 10 мм), воротной (в норме 15 мм) и нижней полой вен (в норме 19-21 мм).

ЭГДС - выделяют 3 степени варикозного расширения вен пищевода:

■ 1-я: подслизистые вены расширенные, извитые, диаметр 2-3 мм;

■ 2-я: пережимаются эндоскопом, диаметр 3-5 мм;

■ 3-я: эндоскопом пройти нельзя + контактные кровотечения, изъязвление слизистой, диаметр более 5 мм. *Стадии портальной гипертензии:*

■ *1-я стадия (компенсированная):* выраженный метеоризм, частый жидкий стул, расширение вен передней брюшной стенки, увеличение диаметра воротной вены;

■ *2-я стадия (начальная декомпенсация):* выраженное расширение вен пищевода, гиперспленизм.
■ *3-я стадия (декомпенсированная):* ги-перспленизм, геморрагический синдром, расширение вен нижней трети пищевода и желудка, кровотечение, отеки, асцит, портокавальная энцефалопатия.

Осложнения

■ Асцит.

■ Спонтанный бактериальный перитонит.

■ Кровотечение из варикозно расширенных вен пищевода и желудка.

■ Печеночная энцефалопатия с развитием комы.

■ Гепаторенальный синдром.

■ Тромбоз воротной вены.

■ Аутоиммунные осложнения.

Асцит

Асцит - осложнение ЦП, характеризующееся накоплением жидкости в брюшной полости. Патогенез асцита сложен и неоднозначен. Его нельзя объяснить только повышением давления в портальной системе, определенное значение имеет снижение белково-синтетической функции печени.

Факторы патогенеза асцита при ЦП:

■ повышение гидростатического давления в системе портальной вены;

■ повышенная лимфопродукция в печени вследствие блокады венозного оттока;

■ падение онкотического давления плазмы;

■ активация РААС как за счет снижения венозного возврата к сердцу и ОЦП, так и за счет уменьшения инактивации аль-достерона в печени - гиперальдостеро-низм - задержка натрия.

Методы клинической диагностики асцита:

■ перкуссия до притупления в положении стоя и лежа. При асците в положении стоя определяется притупленный или тупой звук в нижних отделах живота, исчезающий при переходе больного в горизонтальное положение;

■ метод флюктуации: врач правой рукой наносит отрывочные щелчки по поверхности живота, а ладонь руки ощущает волну, передающуюся на противоположную стенку живота. *Дополнительные методы диагностики асцита:* УЗИ; КТ.

Исследование асцитической жидкости при ЦП обязательно. Неинфицированная асцитическая жидкость при ЦП является стерильным транссудатом с относительной плотностью ниже 1015, низким содержанием белка (менее 20-30 г/л). Число лейкоцитов менее $0,25 \times 10^9$/л, из них около 15% - нейтрофилы. Важно проводить это исследование при наличии признаков спонтанного бактериального перитонита (боль,

лихорадка, напряжение мышц живота). В этом случае число лейкоцитов превышает $0,5 \times 10^9$/л.

Классификация асцита.
1. Краевой асцит - скопление жидкости в отлогих местах.

2. Субтотальный асцит - при методах физического исследования определяется жидкость в свободной брюшной полости, пупок не выпячен, определяются участки тимпанита над жидкостью.

3. Тотальный асцит - характерно выпячивание пупка, над всей поверхностью живота - притупление или тупость.

Формулировка диагноза при циррозе печени

При формулировке диагноза ЦП учитывают:

■ этиологию;

■ морфологический вариант;

■ активность;

■ степень компенсации по Чайлду-Пью;

■ выраженность портальной гипертензии;

■ осложнения.

Пример формулировки диагноза.

1. Вирусный цирроз печени В, макроно-дулярный, компенсированный (класс А по Чайлду-Пью), портальная гипер-тензия I степени.

2. Цирроз печени, развившийся в исходе аутоиммунного гепатита (алкогольного, стеатогепатита), декомпенсированный (класс С по Чайлду-Пью, 10 баллов), системные проявления (синдром Рей-но, хронический гломерулонефрит), портальная гипертензия III степени, осложненная отечно-асцитическим синдромом, гиперспленизм, печеночная энцефалопатия III степени.

3. Вирусный цирроз печени С, субком-пенсированный (класс В по Чайлду- Пью, 8 баллов), осложненный портальной гипертензией II ст., печеночной энцефалопатией, печеночноклеточной недостаточностью II ст. 4. Алкогольный цирроз печени, микро-нодулярный, декомпенсированный (класс С по Чайлду-Пью, 13 баллов), печеночноклеточная недостаточность и портальная гипертензия III степени.

Клинические особенности отдельных видов циррозов печени

Вирусный ЦП:

■ клиническая картина в период обострения напоминает острую фазу вирусного гепатита;

■ функциональная недостаточность печени появляется рано;

■ выраженное расширение вен, геморрагический синдром появляется рано;

■ асцит появляется позже. *Алкогольный ЦП:*
■ развивается у 1/3 больных, страдающих алкоголизмом, в сроки от 5 до 20 лет;

■ облик алкоголика - одутловатое лицо с покрасневшей кожей, мелкими теле-ангиэктазиями, багровым носом, тремор рук, век, губ, языка, отечно-цианотич-ные веки, глаза с инъекцией склер, припухлость в области околоушных слюнных желез, возможна контрактура Дю-пюитрена;

■ портальная гипертензия и асцит развиваются раньше, чем при других ЦП;

■ селезенка увеличивается позже, чем при вирусном ЦП;

■ высокая активность ГГТП (в 1,5-2 раза, при норме для мужчин 15-106 Ед/л, для женщин 10-66 Ед/л) - тест можно использовать для скрининга алкоголиков в период воздержания. *Кардиальный ЦП:*

■ положительный симптом Плеша, или гепатоюгулярный рефлекс, - надавливание на печень приводит к набуханию шейных вен;

■ незначительная выраженность желтухи;

■ печень становится плотной, край острый, размеры постоянные и не зависят от эффективности лечения ХСН.

Первичный билиарный ЦП - аутоиммунное заболевание печени, начинающееся как хронический деструктивный негнойный холангит, длительно протекающее без выраженной симптоматики, приводящее к развитию длительного холестаза и лишь на поздних стадиях - к формированию ЦП. Болеют женщины в возрасте 35-55 лет. Единственным симптомом в течение многих лет может быть кожный зуд. Основные клинические проявления:

1) интенсивный кожный зуд, внепеченочные проявления (синдром Шегрена, РА);

2) повышение активности ферментов хо-лестаза в сыворотке в 2-3 раза;

3) нормальные внепеченочные желчные пути при УЗИ и рентгенографическом исследовании;

4) обнаружение АМА в сыворотке крови в титре более 1:40;

5) появление IgM в сыворотке;

6) характерные изменения в пунктате печени.

Диагноз первичного билиарного цирроза достоверен при наличии 4-го и 6-го критериев или 3-4 указанных признаков при отсутствии маркеров вирусных гепатитов с парентеральным механизмом.
Вторичный билиарный ЦП - цирроз, развивающийся вследствие длительного нарушения оттока желчи на уровне крупных внутрипеченочных желчных протоков. Причины:

■ врожденные дефекты внепеченочных желчных протоков (атрезия, гипоплазия) - наиболее частая причина

у детей;

■ холелитиаз;

■ послеоперационное сужение;

■ доброкачественные опухоли;

■ сдавление желчных протоков лимфатическими узлами;

■ кисты общего желчного протока;

■ восходящий гнойный холангит.

Лечение

Цель лечения - предупредить прогрес-сирование цирроза, развитие осложнений.

На тактику лечения влияют этиология ЦП, выраженность печеночноклеточной недостаточности и портальной гипертензии.

1. *Этиологическое лечение:*

- исключение этиологического фактора (лекарства, алкоголь и т.д.);

- при ЦП вирусной этиологии обсуждается интерферонотерапия;

- купирование аутоиммунных механизмов - пульс-терапия преднизо-лоном.

2. *Замедление фиброгенеза:* гепатопро-текторы с антифибринозным эффектом (расторопши пятнистой плодов экстракт, фосфолипиды, урсодезок-сихолевая кислота).

3. *Симптоматическая терапия. Базисная терапия ЦП включает:*

■ диетотерапию;

■ прием ферментных препаратов;

■ прием антибактериальных препаратов и пробиотиков при СИБР;

■ прием лактулозы.

Диетотерапия.

■ *Физиологическое содержание* белка в рационе, если пациент не истощен (1 г белка на 1 кг массы тела больного). При дефиците массы тела, приеме ГК - повышенное содержание белка в рационе (использование смесей для энтераль-ного питания).

■ При нарастании диспептических явлений - диета с механическим и химическим щажением.

■ При присоединении энцефалопатии - ограничение белка до 20 г/сут, прежде всего исключается животный белок.

■ В рационе ограниченное содержание поваренной соли до 6 г/сут (при асците - менее 2,0 г/сут, т.е. пища не солится). Для всех больных алкогольным ЦП характерно *нарушение переваривания пищи* вследствие:
■ снижения количества пищеварительных ферментов (внешнесекреторная недостаточность поджелудочной железы при алкогольном панкреатите, дефицит белка в организме);

■ снижения активности ферментов (для больных алкоголизмом характерно ги-перацидное состояние, что приводит к закислению дуоденального содержи-

мого и снижению активности панкреатической липазы);

■ нарушений моторики тонкой кишки;

■ дефицита витаминов и микроэлементов.

Медикаментозная терапия при различной тяжести цирроза печени

ЦП компенсированный (класс А по Чайлду-Пью - 5-6 баллов: билирубин <2 мг%, альбумин >3,5 г%, протром-биновый индекс 60-80, отсутствуют печеночная энцефалопатия и асцит) - базисная терапия и устранение симптомов диспепсии: *панкреатин 3-4 р/день во время еды по одной дозе, курс - 2-3 нед.*

ЦП субкомпенсированный (класс Б по Чайлду-Пью - 7-9 баллов: билирубин 2-3 мг%, альбумин 2,8-3,4 г%, протром-биновый индекс 40-59, печеночная энцефалопатия I-II степени, асцит небольшой транзиторный).

■ *Диета с ограничением белка (0,5 г/кг массы тела) и поваренной соли (менее 2,0 г/сут).*

■ *Спиронолактон внутрь 100 мг в день постоянно.*

■ *Фуросемид 40-80 мг в неделю постоянно и по показаниям.*

■ *Лактулоза 60 мл (в среднем) в сутки постоянно и по показаниям.*

■ *Неомицин* или *ампициллин 0,5 г 4 р/день. Курс 5 дней каждые 2 мес. ЦП декомпенсированный* (класс С по

Чайлду-Пью - более 9 баллов: билирубин >3 мг%, альбумин 2,7 г% и менее, протромбиновый индекс 39 и менее, печеночная энцефалопатия III-IV степени, большой торпидный асцит).

1. *Десятидневный курс интенсивной терапии.*

- Терапевтический парацентез с однократным выведением асцитической жидкости и одновременным внутривенным введением 10 г альбумина на 1,0 л удаленной асцитической жидкости и 150-200 мл декстрана [ср. мол. масса 50 000-70 000].
- Клизмы с магния сульфатом (1520 г на 100 мл воды), если имеются запоры или данные о предшествующем пищеводно-желудочно-кишеч-ном кровотечении.

- Неомицин 1,0 г или ампициллин

1,0 г 4 р/сут. Курс 5 дней.

- Внутрь или через назогастраль-ный зонд лактулоза 60 мл/сут. Курс 10 дней.

- Внутривенное капельное введение 500-1000 мл/сут Гепастерила А. Курс - 5-7 инфузий.*

2. *Курс пролонгированной постоянной терапии - базисная терапия с устранением симптомов диспепсии.*

- Ферментный препарат во время еды постоянно.

- Спиронолактон внутрь 100 мг в день постоянно.

- Фуросемид 40-80 мг в неделю.

- Постоянно внутрь лактулоза 60 мл (в среднем) в сутки.

- Постоянно неомицин или ампициллин 0,5 г 4 р/день, курс 5 дней каждые 2 мес.

Базисная терапия, включая диету, режим и лекарства, предписывается пожизненно, а интенсивная терапия - на период декомпенсации, в связи с осложнениями - симптоматическое лечение.

Особенности медикаментозного лечения некоторых форм цирроза печени

ЦП, развившийся в исходе АИГ.

■ *Преднизолон 5-10 мг/сут - постоянная поддерживающая доза.*

■ *Азатиоприн 25 мг/сут при отсутствии противопоказаний - грануло-цитопении и тромбоцитопении.*

ЦП, развившийся и прогрессирующий на фоне хронического активного вирусного ГВ или гепатита С.

■ *Интерферон альфа (при репликации вируса и высокой активности гепатита).*

Первичный билиарный цирроз.

■ *Урсодезоксихолевая кислота 750 мг*

в день постоянно.

■ *Холестирамин[р] 4,0-12,0 г/сут с учетом выраженности кожного зуда.*

ЦП при гемохроматозе (пигментный ЦП).

■ *Дефероксамин 500-1000 мг/сут в/м наряду с кровопусканиями (500 мл ежедневно до гематокрита менее 0,5 и общей железосвязывающей способности сыворотки крови менее 50 ммоль/л).*

■ *Инсулин с учетом выраженности СД. ЦП при болезни Вильсона-Коновалова.*
■ *Пеницилламин. Средняя доза 1000 мл/ сут, постоянный прием (дозу подбирают индивидуально).*

Прогноз

■ Больные ЦП в стадии компенсации могут прожить долго: 10-летняя выживаемость - 47%.

■ При декомпенсации выживают в течение 5 лет только 16%.

■ При возможности устранения этиологического фактора прогноз лучше, чем при спонтанной декомпенсации.

■ Если через 1 мес лечения в стационаре улучшения не наступает - прогноз неблагоприятный.

■ Желтуха, стойкая артериальная гипо-тензия (САД ниже 100 мм рт.ст.), рефрактерный асцит, снижение альбумина ниже 2,5 г% ухудшают прогноз.

■ Через 5 лет после установления диагноза среди больных алкогольным ЦП выживают 70% (алкоголь исключен полностью), а при вирусном - 30%.

■ 10-летняя выживаемость при АИГ составляет в среднем 93%.

Литература

1. Методические рекомендации для врачей / Под ред. Ивашкина В.Т. Лечение осложнений цирроза печени // РЖГГК. 2009. Т. 19, № 3. С. 82-92.

2. Потешкина Н.Г., Аджигайтканова С.К. Современные принципы диагностики и лечения осложнений циррозов печени. Методические рекомендации. М., 2013. 42 с.

Хронический панкреатит

Хронический панкреатит (ХБП) - это заболевание поджелудочной железы, при котором рецидивирующее воспаление приводит к замещению паренхимы поджелудочной железы фиброзной соединительной тканью. Эта фиброзная перестройка поджелудочной железы является причиной прогрессирующей экзокринной и эндокринной недостаточности поджелудочной железы (Европейская гастроэнтерологическая ассоциация, 2015). ХП - серьезное заболевание, которое существенно снижает качество жизни пациента, а также приводит к развитию угрожающих жизни, отсроченных по времени осложнений. К числу отсроченных осложнений относятся СД и рак поджелудочной железы.

Эпидемиология

В Европе распространенность заболевания составляет 25,0-26,4 случаев на 100 тыс. населения, в России - 27,4-50 случаев на 100 тыс. населения. Заболеваемость ХП в развитых странах колеблется в пределах 5-10 случаев на 100 тыс. населения; в мире в целом - 1,6-23 случаев на 100 тыс. населения в год. В настоящее время наблюдается тенденция к увеличению заболеваемости острым панкреатитом и ХП. Обычно ХП развивается в среднем возрасте (35-50 лет). В развитых странах средний возраст установления диагноза снизился с 50 до 39 лет, среди заболевших на 30% увеличилась доля женщин; первичная инва-лидизация больных достигает 15%. Летальность после первичного установления диагноза ХП составляет до 20% в течение первых 10 лет и более 50% - через 20 лет, составляя в среднем 11,9%. 15-20% больных ХП погибают от осложнений, возникающих во время обострений панкреатита, другие - вследствие вторичных нарушений пищеварения и инфекционных осложнений.

Этиология и патогенез

Современные представления об этиологии ХП отражает классификация TIGAR-O, согласно которой выделяют следующие типы.

1. Токсический/метаболический (связанный со злоупотреблением алкоголя, табакокурением, гиперкальциемией, гиперпаратиреоидизмом, гиперлипидемией, ХБП, действием медикаментов и токсинов).

2. Идиопатический:

- раннего начала (боль);

- позднего начала (боль отсутствует у 50%; быстрое развитие кальцифи-кации, экзо- и эндокринной недостаточности);

- тропический;

- тропический кальцифицирующий панкреатит;

- фиброкалькулезный панкреатический диабет.

3. Наследственный:

- аутосомно-доминантный;

- катионический трипсиноген (мутации в кодонах 29 и 122);

- аутосомно-рецессивный;

- мутации CFTR (cystic fibrosis transmembrane conductance regulator);

- мутации SPINK1 (serine protease inhibitor, Kazal type 1);

- мутации катионического трипсино-гена (кодоны 16, 22, 23);

- 1-антитрипсин.

4. Аутоиммунный:

- изолированный аутоиммунный ХП;

- аутоиммунный ХП в рамках системного IgG4-ассоциированного заболевания;

- ХП, ассоциированный с синдромом Шегрена;

- ХП, ассоциированный с воспалительными заболеваниями толстой кишки;

- ХП, ассоциированный с первичным билиарным циррозом.

5. ХП как следствие рецидивирующего и тяжелого острого панкреатита:

- постнекротический (тяжелый острый панкреатит);

- рецидивирующий острый панкреатит;

- сосудистые заболевания/ишемиче-ский;

- лучевой.

6. Обструктивный:

- расстройства сфинктера Одди (стеноз или дискинезия);

- обструкция протока (например, опухолью, периампулярными кистами ДК);

- посттравматические рубцы панкреатических протоков (осложнение эндоскопических процедур: папиллосфинктеротомии, экстракции конкрементов и т.д.);

- *pancreas divisum.*

Токсические факторы. Алкоголь является причиной 60-70% случаев ХП. Ежедневная доза употребления алкоголя (при которой ХП развивается в течение 10-15 лет) составляет примерно 60-80 мл/сут. Курение существенно потенцирует действие алкоголя (мультипликативный эффект), повышая риск развития и также прогрессирования ХП. Риск развития ХП для курящих пациентов по сравнению с некурящими колеблется от 7,8 до 17,3 и увеличивается при высоком индексе курения (пачка/лет). Курение - независимый фактор риска развития ХП.

Наследственные факторы. Мутации гена катионического трипсиногена приводят к развитию наследственного панкреатита. У пациентов с идиопатическим ХП выявлены мутации гена регулятора трансмембранной проводимости муковисцидоза (CFTR) и ингибитора трипсина (PSTI или SPINK1). В смешанной российской популяции мутация N34S в гене *SPINK1* встречается достоверно чаще, чем в контроле (14,6 и 2,9% соответственно; $p < 0{,}05$). Отношение шансов развития идиопатическо-го ХП при наличии мутации N34S в этом исследовании составило 4,62.

Иммунологические факторы. Аутоиммунный панкреатит может быть как изолированно первичным процессом, так и частью системного процесса (например, синдрома Шегрена, воспалительных заболеваний кишечника и других аутоиммунных заболеваний). Для диагностики аутоиммунного панкреатита клиницисту рекомендуется ориентироваться на лабораторные показатели: гипергам-маглобулинемия, повышение уровня IgG, повышение уровня IgG4 сыворотки и наличие аутоантител (антинуклеарные, к лактоферрину, карбоангидразе II и гладкой мускулатуре). Важно своевременное выявление данного состояния, поскольку оно хорошо поддается лечению глюкокортикоидами.

Диагностические критерии аутоиммунного панкреатита: система HISORt включает в себя следующие группы признаков.

■ Морфологические признаки («histology») - перидуктальный лимфоплаз-моцитарный инфильтрат с облитери-рующим флебитом, фиброзом в виде завихрений, и/или лимфоплазмоцитар-ный инфильтрат с фиброзом в виде завихрений и большим количеством $IgG4^{+}$ клеток (≥10 $IgG4^{+}$ клеток в поле зрения).

■ Данные методов лучевой диагностики («imaging»): диффузное увеличение поджелудочной железы с запоздалым накоплением контраста в виде «ободка».

■ Серологические маркеры («serology»): повышение уровня IgG4 сыворотки (8- 140 мг%).

■ Вовлечение других органов («other organ involvement»): стриктуры желчных протоков, фиброзирование забрю-шинной клетчатки, поражение слюнных/слезных желез, лимфаденопатия средостения.

■ Ответ на лечение («response to steroid therapy»): положительный эффект от назначения 30-40 мг/сут преднизолона в течение 1 мес.

Диагностические критерии дают следующие уровни вероятности диагностики аутоиммунного панкреатита.

■ *Уровень А: типичные гистологические признаки* - наличие одного или более из следующих признаков:

- участок ткани с характерными особенностями лимфоплазмоцитарного склерозирующего панкреатита;

- ≥10 $IgG4^{+}$-клеток в поле зрения на фоне лимфоплазмоцитарной инфильтрации.

■ *Уровень В: типичные лабораторно-инструментальные данные* - наличие всех признаков:

- диффузное увеличение поджелудочной железы по данным КТ/МРТ с отсроченным контрастным усилением и наличием ободка («капсула»);

- диффузная неравномерность просвета главного панкреатического протока (ГПП) при эндоскопической ретроградной панкреатографии;

- повышение уровня IgG4 сыворотки.

■ *Уровень С* - *положительный ответ на стероидные гормоны:* наличие всех признаков:

- исключение всех прочих причин поражения поджелудочной железы;
- повышение уровня IgG4 сыворотки или поражение других органов, подтвержденное обнаружением большого количества $IgG4^{+}$-клеток;

- исчезновение/значительное улучшение панкреатических или вне-панкреатических изменений на фоне терапии глюкокортикоидами.

Классификация

1. По этиологии.

- Билиарнозависимый.

- Алкогольный.

- Дисметаболический.

- Инфекционный.

- Лекарственный.

- Аутоиммунный.

- Идиопатический.

2. По клиническим проявлениям.

- Болевой.

- Диспептический.

- Сочетанный.

- Латентный.

3. По морфологическим признакам.

- Интерстиционально-отечный.

- Паренхиматозный.

- Фиброзно-склеротический.

- Гиперпластический.

- Кистозный.

4. По характеру клинического течения.

- Редко рецидивирующий.

- Часто рецидивирующий.

- С постоянно присутствующей симптоматикой ХП.

5. Осложнения.

- Нарушения оттока желчи.

- Портальная гипертензия (подпеченочная).

- Эндокринные нарушения: о панкреатогенный СД;

о гипогликемические состояния и др.

■ Воспалительные изменения: абсцесс, киста, парапанкреатит, «ферментативный» холецистит, пневмония, экссудативный плеврит, паранефрит и пр.

Клиническая картина

Боль в животе - основной симптом ХП. Обычно боль локализуется в эпигастрии с иррадиацией в спину, усиливаясь после приема пищи и уменьшаясь в положении сидя или наклоне вперед. Боль наблюдается у 80-90% пациентов, у 10-20% отмечается «безболевой панкреатит». Болевой синдром бывает двух типов: рецидивирующие - тип А: непродолжительные приступы боли с длительностью до 10 дней на фоне длительных безболевых периодов; постоянная боль - тип В: более тяжелые и длительные эпизоды с безболевыми периодами длительностью 1-2 мес, чаще наблюдается при алкогольном ХП.

Клинически выраженная недостаточность внешнесекреторной функции поджелудочной железы возникает только при снижении ее функциональной активности более чем на 90%. Клиническими проявлениями нарушения всасывания жиров являются стеаторея и метеоризм, потеря массы тела (у 30-52% пациентов). У пациентов с алкогольным панкреатитом признаки мальдигестии возникают в среднем через 10 лет от появления первых клинических симптомов. Также может встречаться мальабсорбция жирорастворимых витаминов и витамина B_{12}, но клинически гиповитаминозы проявляются редко. У 70% пациентов с ХП со временем развивается НТГ. Вероятность возникновения эндокринной недостаточности начинает постепенно повышаться спустя 10 лет после начала заболевания. Для панкреатогенного СД характерны более высокий риск развития гипогликемии и сниженная частота развития кетоацидоза (вследствие ухудшения секреции глюкагона и сопутствующего нарушения функции печени у лиц с алкогольной этиологией ХП).

Стадии хронического панкреатита

Стадия I. Преклиническая стадия, при которой характерным признаком является отсутствие клинической симптоматики заболевания. При случайном обследовании выявляют характерные для ХП изменения данных КТ или ЭРХПГ.

Стадия II. Начальные проявления, характеризующиеся частыми эпизодами обострения ХП, которые могут быть ошибочно расценены как острый панкреатит. При длительном течении заболевания рецидивы становятся менее тяжелыми, однако наблюдается сохранение симптоматики между приступами. На этой стадии пациенты

отмечают выраженное снижение качества жизни. Стадия обычно продолжается 4-7 лет.

Стадия III. Постоянно присутствует симптоматика ХП, прежде всего - абдоминальная боль. Пациенты отмечают, что значительно сокращают объем принимаемой пищи из-за опасения усиления боли. Отмечаются признаки экзокринной и эндокринной панкреатической недостаточности.

Стадия IV. Атрофия поджелудочной железы, развитие экзокринной и эндокринной недостаточности, что проявляется стеатореей, похуданием, развитием СД. Отмечается снижение интенсивности болевого синдрома, прекращаются острые приступы заболевания. Могут развиваться тяжелые системные осложнения ХП и рак поджелудочной железы.

Осложнения

К осложнениям ХП относят следующие состояния.

■ Формирование псевдокист вследствие разрывов протоков поджелудочной железы на месте предыдущего некроза ткани с последующим скоплением секрета. Псевдокисты встречаются приблизительно у 1/3 пациентов с ХП. Кисты могут быть как бессимптомными, так и проявляться сдавлением соседних органов, вызывая боли в верхней половине живота. Спонтанная регрессия псевдокист при ХП возникает реже, чем при остром панкреатите; у пациентов с алкогольным ХП спонтанная регрессия описана в 25,7% случаев, а персистиро-вание без клинических проявлений - в 23%. Риск развития серьезных осложнений при бессимптомном течении хронических псевдокист составляет <10%.

■ Отек и развитие фиброза поджелудочной железы могут вызывать сдавление общего желчного протока и развитие желтухи (у 16-33% пациентов). В некоторых случаях желтуха может быть постоянной или носить рецидивирующий характер, с незначительным риском развития вторичного билиарного ЦП. Воспаление и фиброз перипанкре-атической клетчатки могут приводить к сдавлению и тромбозу селезеночной, верхней брыжеечной и воротной вен, однако развернутая картина подпеченочной портальной гипертензии наблюдается редко.

■ К возможным осложнениям также можно отнести развитие эрозивного эзофагита, синдрома Мэллори-Вейса, гастро-дуоденальных язв (они обусловлены значительным снижением продукции бикарбонатов поджелудочной железы), хронической дуоденальной непроходимости и абдоминального ишемического синдрома, возникновение протоковой аденокарциномы поджелудочной железы.

Обострение ХП может сопровождаться панкреонекрозом с развитием инфекционных осложнений (воспалительные инфильтраты, абсцессы, гнойные холангиты, септические состояния).

Диагностика

В большинстве случаев для диагностики ХП необходимо оценить клиническую картину, факторы риска, а также специфические лабораторные и инструментальные методы обследования. При ХП, в отличие от острого панкреатита, редко наблюдается повышение уровня ферментов в крови или моче. Если у пациента с ХП наблюдается гиперферментемия, можно подозревать формирование псевдокисты или панкреатического асцита. Стойко повышенный уровень амилазы в крови позволяет сделать предположение о макро-амилаземии (при этом амилаза образует крупные комплексы с белками плазмы, не фильтрующиеся почками, и в моче наблюдается нормальная активность амилазы) или внепанкреатических источниках гиперамилаземии.

Внепанкреатические причины гипера-милаземии и гиперамилазурии.

■ Почечная недостаточность.

■ Болезни слюнных желез (эпидемический паротит, конкременты, радиационный сиаладенит).

■ Осложнения челюстно-лицевой хирургии.

■ «Опухолевая» гиперамилаземия (рак легкого, рак пищевода, рак яичников).

■ Макроамилаземия.

■ Ожоги.

■ Диабетический кетоацидоз.

■ Беременность.

■ Трансплантация почки.

■ Травма головного мозга.

■ Лекарственные препараты (морфин).

■ Болезни органов брюшной полости: болезни желчных путей (холецистит, холедохолитиаз), осложнения ЯБ - перфорация или пенетрация язв, непроходимость или инфаркт кишечника, внематочная беременность, перитонит, аневризма аорты, послеоперационная гиперамилаземия.

Методы лучевой диагностики

Выбор методов визуализации должен быть основан на доступности, наличии соответствующих навыков у персонала и степени инвазивности метода исследования.

■ Рентгенография области поджелудочной железы.

■ Трансабдоминальное УЗИ (расширение протоков, псевдокисты, кальцифи-кация, расширение общего желчного протока, воротной, селезеночной вены, асцит).

■ КТ (с внутривенным контрастированием).

■ ЭУЗИ.

Рентгенография области поджелудочной железы

Обзорная рентгенография в 30-40% случаев выявляет кальцификацию поджелудочной железы или внутрипротоковые конкременты, особенно при исследовании в косой проекции. Это исключает необходимость дальнейшего обследования для подтверждения диагноза ХП. Кальциноз поджелудочной железы чаще всего встречается при алкогольном, наследственном ХП и редко - при идиопатическом панкреатите.

Трансабдоминальное ультразвуковое исследование

УЗ-метод исследования имеет недостаточную чувствительность и специфичность и редко дает информацию, достаточную для диагностики ХП. Его основное значение заключается в исключении других причин боли в животе. УЗИ позволяет подтвердить диагноз ХП на поздней стадии, выявить атрофию паренхимы поджелудочной железы, дилатацию главного панкреатического протока и его боковых ветвей и внутрипротоковые кальциевые конкременты, псевдокисты. Трансабдоминальное УЗИ не способно выявить ХП на ранних стадиях.

Компьютерная томография

Чувствительность КТ при диагностике ХП составляет 75-90%, специфичность - 85%, в настоящее время является методом выбора для первичной диагностики ХП. Стандартом исследования является МСКТ. Данными КТ-исследования, указывающими на ХП, являются атрофия железы, наличие конкрементов в протоках, дилатация главного панкреатического протока, интраили перипанкреатические кисты, утолщение перипанкреатической фасции и тромбоз селезеночной вены, а также неоднородность структуры и увеличение размеров поджелудочной железы. Снижение интенсивности характерно для фиброза, тогда как структура с одинаковой интенсивностью указывает на его отсутствие. КТ с внутривенным контрастированием позволяет обнаружить зоны некроза поджелудочной железы (отсутствие накопления контрастного вещества). КТ с внутривенным контрастированием способна подтвердить диагноз, оценить тяжесть обострения и выявить осложнения. КТ является методом выбора у пациентов с ХП и обострением ХП.

Эндоскопическое ультразвуковое исследование

ЭУЗИ все чаще используется для диагностики ХП. ЭУЗИ сопоставимо с КТ по чувствительности при определении локализации конкрементов поджелудочной железы даже мелких размеров (<3 мм). ЭУЗИ-минимально инвазивный метод визуализации, использующийся и с лечебной целью. ЭУЗИ, а также мультиспиральная ретроградная панкреатохолангиография (МРПХГ) с секретиновым тестом являются наиболее надежными методами визуализации изменений паренхимы и протоков поджелудочной железы на ранних стадиях ХП, а также протоковых аномалий. Критерии Rosemont включают в себя четыре признака, отражающих состояние паренхимы органа (гиперэхогенные очаги, гиперэхоген-ные тяжи, гипоэхогенные участки, кисты) и 5 протоковых критериев (дилатация главного панкреатического протока, расширение боковых ветвей, неравномерность главного протока, гиперэхогенность стенок протока и наличие конкрементов) и являются доказательными для ХП. Выделяют 4 группы признаков по достоверности диагноза ХП: определенный ХП, предположительный ХП, неопределенный ХП и норма. Критерии на настоящее время еще не валидизирова-ны, но их появление должно повысить надежность исследования. Дифференциальная диагностика между воспалительным и злокачественным образованием, а также раннее выявление злокачественного образования у пациентов с диагностированным ХП остаются трудной задачей для всех методов визуализации, однако методом, дающим наиболее точную характеристику тканей, является ЭУЗИ с тонкоигольной пункци-онной биопсией. МРТ/МРПХГ с секрети-новым тестом и ЭУЗИ являются лучшими методами визуализации для диагностики изменения паренхимы и протоков на ранних стадиях ХП. МРПХГ и ЭУЗИ являются наиболее точными методами диагностики аномалий развития поджелудочной железы у пациентов с ХП.

Магнитно-резонансная томография

Данными МРТ-исследования, указывающими на ХП, являются сниже-

ние интенсивности сигнала на T1WI при подавлении сигнала от жировой ткани и снижение контрастности. При выполнении МРПХГ можно определить с высокой точностью заполненные жидкостью структуры: главный панкреатический проток и псевдокисты. Поскольку боковые ветви визуализируются только в 10-25% случаев, данный вид исследования имеет ограниченное диагностическое значение у пациентов с ХП на ранних стадиях. В настоящее время МРПХГ не обладает такой же чувствительностью и специфичностью, как ЭРХПГ, и поэтому не имеет решающего значения при оценке состояния протока поджелудочной железы. МРПХГ с использованием секретина имеет очень высокую чувствительность и может быть ценной у небольшой группы пациентов, у которых иначе невозможно подтвердить предполагаемый диагноз ХП. Динамическая МРПХГ с секретиновым тестом - основной неинвазивный метод идентификации начальных морфологических

изменений системы протоков поджелудочной железы, жидкостных стриктур, а также для оценки внешнесекреторного резерва поджелудочной железы.

Трансабдоминальное УЗИ, КТ и МРТ способны диагностировать ХП на поздних стадиях (табл. 4.18).

Таблица 4.18. Кембриджская классификация хронического панкреатита по данным компьютерной томографии и ультразвукового исследования

Тяжесть	Изменения
Норма	Главный панкреатический проток <2 мм. Нормальный размер и форма железы. Гомогенность паренхимы
Сомнительный	Один признак из следующих: главный панкреатический проток 2-4 мм; небольшое увеличение (до 2 N); гетерогенность паренхимы
Легкий	Необходимо два или более признаков: главный панкреатический проток 2-4 мм; небольшое увеличение (до 2N); гетерогенность паренхимы
Умеренно-тяжелый	Мелкие полости <10 мм. Неравномерность диаметра протоков. Очаговый острый панкреатит. Повышенная эхогенность стенки протоков. Неровность контуров
Тяжелый	См. выше + один и более признаков: большие полости (>10 мм); значительное увеличение железы (>2 N); дефекты наполнения внутри протоков или камни; обструкция протоков, стриктуры или выраженная неравномерность диаметра поражение соседних органов

Лабораторные исследования

Определение содержания жира в кале.

Для оценки верификации стеатореи стандартная копрограмма обладает низкой чувствительностью, поэтому, применяя ее для верификации стеатореи и оценки эффективности лечения, необходимо проводить анализ троекратно и учитывать рацион питания больного. Метод количественного определения содержания жира в кале чувствителен для диагностики недостаточности функции поджелудочной железы на поздних стадиях. Он проводится на фоне диеты с высоким содержанием жира в отсутствие заместительной ферментной терапии, сбор кала осуществляется в течение 72 ч. Данный анализ применяется только в рамках клинических исследований, в рутинной клинической практике его применение неуместно.

Определение эластазы-1 в кале. Эласта-за-1 сохраняет относительную стабильность при прохождении по ЖКТ. Наибольшие преимущества имеет определение эластазы в кале иммуноферментным методом: данным способом определяется лишь эластаза человека, поэтому результаты теста не зависят от проведения заместительной терапии. Исследование не-инвазивное и относительно недорогое, но имеет низкую чувствительность при легкой и умеренной внешнесекреторной недостаточности поджелудочной железы и низкую специфичность при определенной патологии ЖКТ, не связанной с поджелудочной железой. При легкой степени недостаточности внешнесекреторной функции чувствительность метода составляет 63%.

Лечение

При лечении применяют два подхода: немедикаментозный и медикаментозный. Основные задачи при лечении ХП можно сформулировать следующим образом:

1) прекращение употребления алкоголя и отказ от курения;

2) определение причины боли в животе и попытка снижения ее интенсивности;

3) лечение недостаточности внешнесе-креторной функции поджелудочной железы;

4) выявление и лечение эндокринной недостаточности на ранних стадиях до развития осложнений;

5) нутритивная поддержка;

6) скрининг по поводу аденокарциномы поджелудочной железы, особенно при наследственном панкреатите.

Купирование болевого синдрома

Алгоритм ведения пациентов с болевой формой ХП предусматривает следующую тактику ведения.

1. Диета с низким содержанием жиров, полный отказ от алкоголя, прекращение курения и назначение ненаркотических анальгетиков (платифил-лин, дротаверин, метамизол натрия, парацетамол или др.). При необходимости можно рассмотреть назначение сильнодействующих средств - тра-мадол 800 мг/сут, в отдельных случаях может потребоваться постоянный прием наркотических анальгетиков. Трициклические антидепрессанты (амитриптилин) уменьшают проявления сопутствующей депрессии и могут уменьшить выраженность боли и потенцировать эффект наркотических анальгетиков.
2. При неэффективности пациенту показано назначение 8-недельного курса таблетированных ферментативных препаратов в высоких дозах (панкреатин) по 1 таблетке 3-4 р/сут, далее по требованию; ингибиторы желудочной секреции (ИПП) и симптоматические средства.

3. При неэффективности консервативной терапии показана консультация хирурга и эндоскописта для оценки вероятности купирования боли после хирургического лечения

Лечение внешнесекреторной недостаточности

Рекомендуется дробный прием пищи с низким содержанием жиров, высоким содержанием белков и углеводов. Степень ограничения жиров зависит от тяжести мальабсорбции и эффективности заместительной ферментной терапии.

Пациентам с клиническими проявлениями недостаточности внешнесекре-торной функции поджелудочной железы рекомендуется назначать заместительную ферментную терапию. При лечении мальабсорбции микротаблетки и мини-микросферы, покрытые кишечнораство-римой оболочкой, более эффективны по сравнению с незащищенными средствами. Рекомендуемая минимальная доза составляет 25 000-40 000 единиц липазы на основной прием пищи и 10 000-25 000 единиц липазы - на промежуточный прием пищи. Курс терапии составляет 6-8 нед. Эффективность лечения может определяться по прибавке массы тела и снижению выраженности симптомов; любые сомнения в эффективности проводимого лечения следует расценивать как показания к лабораторному и инструментальному контролю заместительной ферментной терапии.

Пациентам с сохраняющимися симптомами, несмотря на прием в максимальных дозах ферментных препаратов, покрытых кишечнорастворимой оболочкой, следует назначать терапию, подавляющую желудочную секрецию (ИПП).

Лечение эндокринной недостаточности

Рекомендовано при лечении СД на фоне ХП стремиться улучшить контроль глюкозы для предотвращения осложнений, избегая развития гипогликемии.

Инвазивные вмешательства

При осложненном течении заболевания, а также в отдельных случаях с некупирующейся болью в животе показано проведение эндоскопического или хирургического лечения. Решение о выполнении вмешательства должно приниматься в центре, специализирующемся на консервативных и хирургических методах лечения заболеваний поджелудочной железы.

Литература

1. Клинические рекомендации по диагностике и лечению хронического панкреатита. Российская гастроэнтерологическая ассоциация. М., 2013. С. 44.

2. Cote G.A., Yadav D., Slivka A. Alcohol and smoking as risk factors in an epidemiology study of patients with chronic pancreatitis // Clin. Gastroenterol. Hepatol. 2011. Vol. 9. P. 266-273.

3. Conwell D.L., Lee L.S., Yadav D. et al. American Pancreatic Association Practice Guidelines in Chronic Pancreatitis: evidence-based report on diagnostic guidelines // Pancreas. 2014. Vol. 43. P. 1143-1162.

4. Akisik M.F., Aisen A.M., Sandrasegaran K. et al. Assessment of chronic pancreatitis: utility of diffusion-weighted MR imaging with secretin enhancement // Radiology. 2009. Vol. 250. P. 103-109.

5. Bagul A. Evaluation of the Manchester classification system for chronic pancreatitis// J. Pancreas. 2006. Vol. 7. P. 390-396.

6. Balakrishnan V., Unnikrishnan A. G., Thomas V. et al. Chronic pancreatitis. A prospective nationwide study of 1,086 subjects from India // J.Pancreas. 2008. Vol. 9. P. 593-600.

7. Lohr J.M., Dominguez-Munoz E., Rosend-ah J. et al. Рекомендации объединенной гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечению хронического панкреатита, 2015 г.

Дискинезии желчевыводящих путей

Дискинезии (синоним: дисфункции, функциональные расстройства) ЖП и *сфинктера Одди* с современной точки зрения представляют собой заболевания функциональной природы, развивающиеся вследствие нарушений моторики и висцеральной чувствительности.

Сфинктер Одди расположен в терминальном отделе общего желчного протока (билиарная порция) и терминальной части главного панкреатического протока (панкреатическая порция), участвует в формировании большого сосочка ДПК и регулирует поступление желчи и панкреатического секрета в ее просвет.

Выделяют дискинезию ЖП и дискинезию сфинктера Одди.

Основным проявлением дискинезии ЖП и сфинктера Одди служат приступы билиарной боли в отсутствие явного органического поражения желчных путей.

Диагноз дискинезии сфинктера Одди считается правомерным устанавливать пациентам, перенесшим *хо-лецистэктомию.* Возможность развития дисфункции сфинктера Одди при сохраненном ЖП остается предметом дискуссий.

Этиология и патогенез

С появлением современных методов визуализации и функциональной диагностики, а также проведением научных исследований на молекулярном уровне знания о патогенезе и типах дискинезий (дисфункций) желчных путей заметно расширились. Согласно современным представлениям, их развитие связано с нарушением координированной перистальтики билиарных путей на различных уровнях и появлением преходящей функциональной обструкции (по сути - спазма), а также с повышением висцеральной чувствительности.

Получены косвенные данные о развитии преходящей функциональной обструкции в области шейки ЖП при его дискинезии, вследствие чего объем сокращения ЖП оказывается недостаточным, изменяется также динамика сокращения; уже при небольшом повышении давления в шейке могут возникать болевые ощущения.

Развитие дискинезии сфинктера Одди у пациентов, перенесших холецистэктомию, вероятно, связано с повышением объемной нагрузки на общий желчный проток (депонирование желчи) и сфинктер Одди. При холецистэктомии возможно повреждение невральных путей регуляции. Показано, что в течение ближайшего периода после операции расслабляющее действие холецистокинина на сфинктер Одди подавлено. В образцах ткани папиллярной зоны сфинктера Одди более чем у половины больных обнаружены микроскопические признаки воспаления, холестероза, мышечной гипертрофии, фиброза и аденомиоза. В экспериментах на животных после холецистэктомии выявлены изменения продольных и циркулярных сокращений конечной части общего желчного протока, что предрасполагает к развитию функциональной обструкции. Патологический спазм сфинктера Одди вызывает преходящую обструкцию желчного или панкреатического протока, появление боли и повышение активности печеночных или панкреатических ферментов в крови. Циркулярные мышечные волокна сфинктера Одди тесно связаны с мышечным слоем ДПК, вероятно, поэтому функциональные заболевания верхних отделов ЖКТ могут встречаться в сочетании.

Немаловажную роль в развитии диски-незий ЖП и сфинктера Одди отводят лито-генной желчи. В условиях перенасыщения ХС нарушаются сократимость мышечных волокон и восприятие сигнала от холеци-стокининового рецептора (особенно при уменьшенном содержании гидрофильных жирных кислот). Кроме того, прохождение кристаллов желчи и микролитов может вызвать повторную травматизацию сфинктеров, длительный рефлекторный спазм и развитие хронического воспаления. Высокую распространенность дискинезий желчных путей в современном мире отчасти можно объяснить «эпидемией» ожирения и ассоциированной с ним склонностью к образованию литогенной желчи и развитию воспалительной реакции.

Субклиническое воспаление в мышечном и эпителиальном слоях желчных путей сопровождается повышенной экспрессией ЦОГ, NO-синтазы и активацией перекисного окисления. В этих условиях нарушается реакция миоцитов на холецистокинин и, возможно, на другие регуляторы - секретин, мотилин, вазо-интестинальный пептид, тахикинины, γ-аминомасляную кислоту (ГАМК), оксид азота, эстрогены. У многих пациентов с дисфункцией желчных путей отмечается нарушение моторики антрального отдела желудка по типу функциональной обструкции и даже гастропареза, расстройства мигрирующего моторного комплекса. Дискинезии желчных путей могут сопутствовать функциональная диспепсия и гиперчувствительность ДПК к растяжению.

В роли возможного пускового фактора в развитии дискинезий предположительно могут выступать перенесенные инфекции и паразитозы.

Определенное значение в повышении литогенного потенциала желчи и развитии дискинезий желчных путей придают недостаточной конъюгации желчных кислот с таурином и глицином, что в норме происходит в просвете ЖП. Поскольку в

происхождении дискинезии важную роль играет образование литогенной желчи, есть мнение, что это состояние может предрасполагать к развитию ЖКБ и били-арного панкреатита.

Как и при развитии других функциональных заболеваний органов пищеварения, в формировании дисфункции желчных путей определенную роль играют генетические и психогенные факторы. При психологическом тестировании пациентов выявляют повышенный уровень сомати-зации, депрессии, тревоги, склонность к обсессивно-компульсивному поведению.

Эпидемиология

Дискинезии желчных путей диагностируют у 10-20% пациентов, чаще у женщин. Более высокую заболеваемость женщин можно объяснить влиянием эстрогенов на литогенный потенциал желчи и моторику желчных путей, а также более частой обращаемостью за медицинской помощью.

Статистика заболеваемости весьма вариабельна, что во многом связано с применяемыми диагностическими критериями. Во многих случаях четкие критерии не применяют и диагноз основывается на субъективном мнении врача. При этом есть вероятность ошибочной интерпретации симптоматики заболеваний желудка и кишечника как проявлений дискинезии желчных путей.

В последние годы в индустриально развитых странах отмечена тенденция к повышению частоты диагностики дисфункции желчных путей одновременно с увеличением распространенности других функциональных заболеваний органов пищеварения. Это можно объяснить особенностями стиля жизни современных жителей развитых стран (чрезмерное содержание углеводов в пище и недостаточная двигательная активность, в результате чего повышается риск образования ли-тогенной желчи и нарушается моторика желчных путей), «эпидемией» ожирения, а отчасти также появлением высокоточных методов обследования.

Классификация

В 2016 г. предложены новая классификация и новые Римские критерии IV функциональных билиарных расстройств.

E1. Билиарная боль.

E1a. Функциональное расстройство желчного пузыря.

E1b. Функциональное расстройство сфинктера Одди билиарного типа.

E2. Функциональное расстройство сфинктера Одди панкреатического типа.

Согласно Римским критериям IV, при отсутствии четких критериев дисфункции ЖП или сфинктера Одди допустимо установить диагноз функционального расстройства в виде билиарной боли (E1).

В качестве синонима понятия «дисфункция ЖП» допустимо использовать термин «акалькулезная холецистопатия». Функциональное расстройство сфинктера Одди панкреатического типа в настоящее время не относят к патологии желчных путей, а рассматривают как одну из причин развития острого панкреатита.

Диагностика

Клиническое обследование

Основным и обязательным проявлением дискинезии ЖП и желчных путей служат приступы билиарной боли, которую необходимо дифференцировать от проявлений заболеваний расположенных рядом органов.

Характерные признаки билиарной боли (должны определяться все признаки):

- ■ локализация в эпигастральной области/ правом подреберье; возможна иррадиация в нижние грудные позвонки, правую подлопаточную область;
- ■ длительность 30 мин и более, стойкая (быстро нарастает, достигая плато);
- ■ рецидивирует с разными интервалами (не ежедневно), может возникать в ночное время (заставляет пробуждаться от сна);
- ■ тягостная, приводит к снижению активности пациента, нередко требуется незамедлительное обращение за медицинской помощью;
- ■ не имеет явной связи с приемом антаци-дов/антисекреторных средств;
- ■ не имеет явной связи с дефекацией и от-хождением газов;
- ■ не имеет явной связи с изменением положения тела.

Билиарная боль нередко сопровождается тошнотой, рвотой, которая не приносит облегчения.

Озноб, лихорадка, желтуха не характерны для функциональной патологии и свидетельствуют об органических поражениях.

Приступы боли при функциональном расстройстве сфинктера Одди билиар-ного типа можно сравнить с приступами билиарной колики при ЖКБ, так как они связаны с преходящей обструкцией били-арной порции сфинктера.

При функциональном расстройстве сфинктера Одди панкреатического типа повышается давление в протоке поджелудочной железы и боль распространяется на участки, где часто локализуется боль при панкреатите.

При дискинезии желчных путей приступы боли далеко не всегда бывают спровоцированы погрешностями в диете, как это характерно, например, для ЖКБ. Приступы могут возникать без видимых причин, иногда на фоне стрессов, в предменструальном периоде, после приема ЛС, оказывающих выраженное влияние на моторику желчных путей (эстрогены, опиоиды, соматостатин).

При исследовании живот мягкий, участвует в дыхании, перистальтика сохранена; отмечается болезненность в правом подреберье, точке ЖП, зоне Шоффара, эпигастральной области (при развитии панкреатической гипертензии); симптомы Ортнера, Мерфи, Щеткина-Блюмберга не выявляются.

Лабораторная диагностика

Клинический и биохимический анализы крови, а также копрологическое исследование составляют необходимый минимум лабораторной диагностики.

При *клиническом анализе крови* существенных изменений не выявляют.

В *биохимическом анализе крови с определением активности трансаминаз, панкреатической амилазы и липазы, уровня билирубина* при функциональном расстройстве ЖП изменения отсутствуют, при функциональном расстройстве сфинктера Одди билиарного типа после приступа боли может быть выявлено преходящее повышение уровня билирубина и активности сывороточных трансаминаз (АСТ, АЛТ), а при функциональном расстройстве сфинктера Одди панкреатического типа - активности панкреатической амилазы и липазы.

Важную роль в дифференциальной диагностике билиарных дискинезий играют лабораторные исследования, позволяющие исключить паразитозы, в частности копрологическое исследование.

Инструментальная диагностика

К обязательным исследованиям при подозрении на дискинезию ЖП относят УЗИ органов брюшной полости и стандартную ЭГДС с осмотром ДК и области большого сосочка ДПК. В зависимости от наличия риска развития колоректальных опухолей показано проведение скринин-говой колоноскопии.

К обязательным исследованиям при подозрении на дискинезию сфинктера Одди относят УЗИ органов брюшной полости, стандартную ЭГДС с осмотром ДПК и области большого сосочка ДПК и *магнитно-резонансную холангиопанкреатографию* (или ЭУЗИ панкреатобилиарной зоны, или билиосцинтиграфию с 99mTc).

Учитывая неинвазивный характер исследования, на первом этапе целесообразнее провести магнитно-резонансную холангиопанкреатографию. При наличии риска развития колоректальных опухолей показана скрининговая колоноскопия.

УЗИ органов брюшной полости проводят для исключения органической патологии - ЖКБ, новообразований печени, желчных путей, поджелудочной железы. Преходящее расширение общего желчного протока (более 7-8 мм) или протока поджелудочной железы (более 3,5 мм в головке) после приступа билиарной или панкреатической боли не исключает диагноз функционального расстройства сфинктера Одди, если другие признаки соответствуют этому диагнозу. Постоянно определяющееся расширение общего желчного протока (8 мм и менее) у пациентов, перенесших холеци-стэктомию, в отсутствие признаков механической обструкции и какой-либо симптоматики можно расценивать как адаптивные изменения после удаления ЖП. При УЗИ также можно оценить ФВ ЖП с помощью ультразвуковой холецистогра-фии, однако она относится к уточняющим исследованиям.

Стандартная ЭГДС с осмотром ДК, в частности области большого сосочка ДПК, необходима для исключения ЯБ как возможной причины боли в животе, органических поражений большого сосочка ДПК (опухоли, выраженные воспалительные изменения, гиперплазия), периампу-лярных дивертикулов, инфильтрации стенки ДПК как органических причин возникновения билиарной или панкреатической боли.

Скрининговая колоноскопия показана в зависимости от степени риска для исключения органических поражений толстой кишки, при отсутствии отягощенной наследственности она показана лицам в возрасте 50 лет и более.

К специальным, уточняющим исследованиям при дискинезиях желчных путей относят ультразвуковую холецистографию. В качестве дополнительных исследований можно также рассматривать магнитно-резонансную холангиопанкреато-графию, *ЭУЗИ* панкреатобилиарной зоны, билиосцинтиграфию с 99mTc, если на этапе обязательных исследований не удалось получить необходимую информацию.

Диагностические критерии

Критерии дискинезии (дисфункции, функционального расстройства) ЖП:

■ характерная билиарная боль;

■ отсутствие камней/сладжа и других структурных изменений ЖП по данным УЗИ;

■ дополнительные подтверждающие признаки: снижение фракции опорожнения ЖП (<40%) по данным ультразвуковой холецистографии или билиосцинтиграфии; нормальные активность печеночных ферментов, амилазы/липазы и уровень прямого билирубина в крови.

Критерии дискинезии (дисфункции, функционального расстройства) билиарной порции сфинктера Одди:

■ характерная билиарная боль;

■ повышение активности печеночных ферментов или расширение желчного протока;

■ отсутствие камней в желчных протоках и других их структурных изменений;
■ дополнительные подтверждающие признаки: нормальная активность амилазы/липазы, характерные изменения по данным билиосцинтиграфии и манометрии сфинктера Одди.

Критерии дискинезии (дисфункции, функционального расстройства) панкреатической порции сфинктера Одди:

■ атаки панкреатита в анамнезе (характерная панкреатическая боль, активность амилазы/липазы в крови выше 3 норм, признаки острого панкреатита по данным визуализации);

■ исключение других причин развития панкреатита;

■ отсутствие изменений по данным ЭУЗИ;

■ дополнительный подтверждающий признак: характерные изменения по данным манометрии сфинктера Одди.

Дифференциальная диагностика

Ключевую роль в диагностике играют внимательный анализ характера боли (ее соответствие критериям билиарной боли) и исключение органической патологии желчных путей.

По клиническим признакам дискинезию желчных путей дифференцируют от других заболеваний, при которых может наблюдаться боль в верхнем отделе живота:

■ синдрома раздраженного кишечника, функциональной диспепсии;

■ гастропареза, острого гастрита;

■ диспепсии, ассоциированной с инфекцией *Helicobacter pylori,* желчного гастрита;

■ ЯБ, симптоматических язв желудка и ДПК;

■ билиарного сладжа;

■ проявлений ЖКБ (желчная колика, калькулезный холецистит, холедохо-литиаз);

■ паразитоза, прежде всего лямблиоза, инвазии печеночного и кошачьего сосальщика;

■ панкреатита;

■ заболеваний тонкой и толстой кишки, спаечной болезни;

■ ИБС, плеврита;

■ МКБ.

Анализ связи боли с определенными факторами помогает уже на раннем этапе. В том случае, если боль имеет четкую связь с приемом пищи («ранняя» или «поздняя») и выраженность ее уменьшается после приема антацидов/антисекре-торных средств, обоснован диагноз кисло-тозависимых заболеваний (ЯБ, функциональное расстройство по типу синдрома эпигастральной боли, острый гастрит и ХГ). При наличии дискинетического сим-птомокомплекса (чувство переполнения, тяжести в эпигастральной области после еды, тошнота, отрыжка) необходимо исключить заболевания желудка и ДК с синдромом нарушенной эвакуации (включая функциональное расстройство по типу постпрандиального дистресс-синдрома).

Если появление или уменьшение выраженности боли связано с дефекацией и прохождением газов, следует заподозрить заболевание кишечника. При наличии связи боли с положением тела и болезненности при пальпации мест проекции нервных корешков и мышц в ее основе могут лежать мышечно-скелетные расстройства. Связь боли с приемом пищи и ее опоясывающий характер, предсказуемость появления/нарастания характерны для поражения поджелудочной железы.

Очень важно с уверенностью исключить наличие холедохолитиаза. Кроме того, причиной приступов боли могут быть иди-опатический рецидивирующий панкреатит и панкреатит другой этиологии.

В этих случаях решающую роль играют методы лучевой диагностики (магнитно-резонансная холангиопанкреатография, ЭУЗИ, КТ органов брюшной полости с внутривенным контрастированием).

Учитывая возможное сходство локализации боли, следует также исключить заболевания почек и рак толстой кишки.

У пациентов, у которых выявлены факторы риска, особенно при ретростерналь-ном распространении боли, остро встает вопрос дифференциальной диагностики с ИБС.

Течение и осложнения

Дискинезия ЖП имеет доброкачественное течение, хотя предположительно может служить фоном для развития ЖКБ.

Наиболее важной проблемой при функциональном расстройстве сфинктера Одди представляется возможность развития атак острого панкреатита.

Патогенетическая роль его в развитии ХП не доказана. Примерно в трети случаев при так называемом идиопатическом рецидивирующем панкреатите выявляют гипертензию сфинктера Одди.

Лечение

Лечение дискинезий ЖП и желчных путей должно быть комплексным и включать не только назначение лекарственных препаратов, но и проведение широкого круга мероприятий: диетическое питание, прекращение курения и злоупотребления алкоголем, оказывающих негативное влияние на регуляцию перистальтики и состояние расположенных рядом органов, отказ от приема препаратов, в значительной степени изменяющих перистальтическую активность и желчеотделение (в частности, эстрогенов), нормализация режима труда и отдыха, санаторно-курортное лечение.

Большинству пациентов с дискинезией показано консервативное лечение, которое чаще проводят амбулаторно. При недостаточно ясном происхождении приступов боли, частых и выраженных приступах, необходимости дообследования с целью верификации диагноза, наличии тяжелых сопутствующих заболеваний целесообразна госпитализация пациентов. При явной неэффективности медикаментозной терапии дисфункции сфинктера Одди следует рассмотреть вопрос о выполнении эндоскопического вмешательства - папиллосфинктеротомии.

Фармакотерапия

Спазмолитики

Учитывая тот факт, что в основе клинических проявлений при обеих формах дискинезии лежит появление «функциональной обструкции» оттока желчи/панкреатического секрета, в качестве медикаментозной терапии первого ряда

обоснованно применение препаратов спазмолитического действия. При дискинезии ЖП основной мишенью действия спазмолитиков служит сфинктер пузырного протока, при дискинезии сфинктера Одди - сам сфинктер.

Во избежание нежелательных эффектов следует отдавать предпочтение спазмолитикам с максимальной селективностью действия на ЖКТ и желчные пути.

Гиосцина бутилбромид - высокоселективный блокатор М3- и N-холино-рецепторов, характеризующийся быстрым наступлением эффекта (уже на 15-й минуте после приема внутрь) и хорошим спазмолитическим потенциалом. Препарат характеризуется высокой безопасностью. Гиосцина бутилбромид можно применять как для купирования приступа (благодаря быстроте действия) в дозе 10-20 мг внутрь или в суппозиториях, так и для курсового лечения по 10-20 мг 3 р/день до еды в течение 10-30 дней.

Учитывая связь моторики кишечника и желчных путей, при лечении части пациентов эффективны препараты, нормализующие кишечную моторику и одновременно уменьшающие висцеральную гиперчувствительность, в частности ме-беверин и тримебутин.
Мебеверин - селективный миотропный спазмолитик, который оказывает прямое действие на гладкую мускулатуру ЖКТ. Прямая блокада Na^{+}-каналов мебевери-ном расслабляет гладкомышечные клетки независимо от причины спазма. При этом, благодаря блокаде депо кальция клеток, мебеверин не вызывает гипотонию кишечника. Доклинические исследования мебеверина продемонстрировали местный обезболивающий эффект, сравнимый с локальными анестетиками, такими как про-каин, который обусловлен блокадой Na+-каналов на окончаниях чувствительных нейронов, что препятствует проведению импульсов по нервным волокнам. Мебеве-рин в ряде клинических исследований показал эффективность в уменьшении боли и диспепсии при дисфункции сфинктера Одди у пациентов с дискинезией желче-выводящих путей и после удаления ЖП. При применении мебеверина наблюдается нормализация нарушений желчевыде-ления и улучшение физико-химических свойств и состава желчи, что связано со снятием спазма сфинктера Одди и нормализацией оттока желчи. При острой спастической боли действие мебеверина проявляется уже через 15 мин после приема. Режим назначения мебеверина у данных пациентов - по 200 мг 2 р/день за 20 мин до еды курсовым лечением в течение 30 дней.

Тримебутин обладает комбинированным действием за счет влияния на опиоид-ные рецепторы ЖКТ (спазмолитическим, прокинетическим и обезболивающим) и широко применяется в лечении функциональных заболеваний органов пищеварения. Тримебутин применяют по 200 мг 3 р/день в течение месяца.

Гимекромон представляет собой синтетический аналог умбеллиферона, содержащегося в плодах аниса и фенхеля. Гимекромон выводится в желчь, и его спазмолитическое действие реализуется только на уровне желчных путей и начальных отделов тонкой кишки, что объясняет высокую селективность действия препарата на сфинктер желчного протока и сфинктера Одди. Предположительный механизм действия - увеличение содержания циклических мононуклеотидов и оксида азота в гладкомышечном слое.
Препарат оказывает также противовоспалительное и умеренно выраженное холеретическое действие. Абсорбция в системный кровоток не превышает 3%. Гимекромон улучшает отток желчи в ДПК и может способствовать снижению лито-генности желчи. Гимекромон можно применять в режиме «по требованию» по 200- 400 мг внутрь при появлении симптомов и в виде курсового лечения по 200-400 мг 3 р/день за полчаса до еды в течение 14- 21 дня (имеется опыт более длительного безопасного применения).

Кроме того, в лечении дискинезии ЖП и желчных путей можно применять ингибиторы фосфодиэстеразы (в частности, дротаверин), хотя они не обладают высокой селективностью действия на желчные пути, а также пинаверия бромид, блокирующий кальциевые каналы гладкомы-шечных клеток.

Препараты комбинированного действия

Есть опыт эффективного применения альверина[р] в сочетании с симетиконом (спазмолитик и пеногаситель), экстракта из листьев артишока полевого (содержит различные растительные компоненты, оказывающие противовоспалительное действие и уменьшающие литогенность желчи).

Препараты на основе сырья растительного происхождения (кукурузные рыльца, шиповник, куркума, чистотел и др.) и полусинтетические холеретики (осальмид, гидроксиметилникотинамид, циквалон[р]), как правило, не только оказывают спазмолитическое действие на сфинктеры желчных путей, но и обладают противовоспалительными и холеретиче-скими свойствами (увеличивают секрецию электролитов и объем желчи).

Растительные препараты также проявляют свойства прокинетиков, что может способствовать купированию проявлений заболеваний желудка и кишечника. В то же время они могут оказывать раздражающее действие на СО верхних отделов ЖКТ, поэтому следует внимательно контролировать их переносимость.
Препараты комбинированного действия, содержащие компоненты желчи, также следует применять с осторожностью, поскольку они могут вызвать раздражение СО верхних отделов ЖКТ и нежелательное повышение панкреатической секреции.

Урсодезоксихолевая кислота

Применение препаратов *урсодезоксихо-левой кислоты* при дискинезии желчных путей обосновывается ее способностью снижать литогенность желчи, а также оказывать противовоспалительное действие на эпителий и мышечный слой желчных путей (снижать активность ЦОГ-2 и перекисного окисления), что косвенно способствует нормализации нарушенной моторики и секреции. Есть теоретические предпосылки для утверждения, что урсо-дезоксихолевая кислота восстанавливает чувствительность рецепторов желчных путей к холецистокинину.

Урсодезоксихолевую кислоту можно применять в сочетании со спазмолитиками, ее назначают в виде курсового лечения в дозе 10 мг/кг массы тела в 2 приема после еды в течение 2-9 нед. Курсы можно повторять, что определяется решением врача.

Опираясь на современные данные, урсо-дезоксихолевую кислоту нецелесообразно назначать при идиопатическом рецидивирующем панкреатите, который у трети больных ассоциирован с дискинезией сфинктера Одди. Под влиянием препарата возможно повышение панкреатической секреции, что в условиях нарушенного оттока может провоцировать обострения панкреатита.

Прокинетики

Для купирования симптомов дискинети-ческого типа (дискомфортные ощущения, тошнота, вздутие в эпигастральной области, выраженность которых увеличивается при употреблении жирной пищи) возможно применение прокинетиков, хотя их эффективность в купировании этих симптомов обусловлена, скорее, влиянием на моторику желудка и начальных отделов тонкой кишки.

Антидепрессанты

При четко обоснованном диагнозе и часто рецидивирующей боли, при которой можно предполагать невропатический компонент или связь с центральной сенси-тизацией,

обосновано назначение трици-клических антидепрессантов с целью лечения функциональной боли. Амитрипти-лин сначала назначают в малой дозе - по 10 мг перед сном. Эффективность лечения оценивают через 2 нед. При необходимости дозу увеличивают до 20 мг/сут. Длительность лечения определяют индивидуально, обычно она составляет как минимум 2 мес.
Рекомендовать лечение ингибиторами обратного захвата серотонина или мела-тонинергическими антидепрессантами в качестве патогенетической терапии дис-кинезии оснований недостаточно, однако их можно применять при сопутствующих психопатологических расстройствах.

Эндоскопическое лечение

При обоснованном диагнозе дисфункции сфинктера Одди и отсутствии эффекта от консервативной терапии стандартным подходом является проведение *эндоскопической папиллосфинктеротомии* в рамках ЭРХПГ. Предварительно можно выполнить манометрию сфинктера Одди. Частота развития осложнений эндоскопической папиллосфинктеротомии составляет 5-13%; осложнения, напрямую связанные с процедурой, - реактивный панкреатит, кровотечение (может возникнуть непосредственно по окончании вмешательства и в период до 2 нед после него) и перфорация.

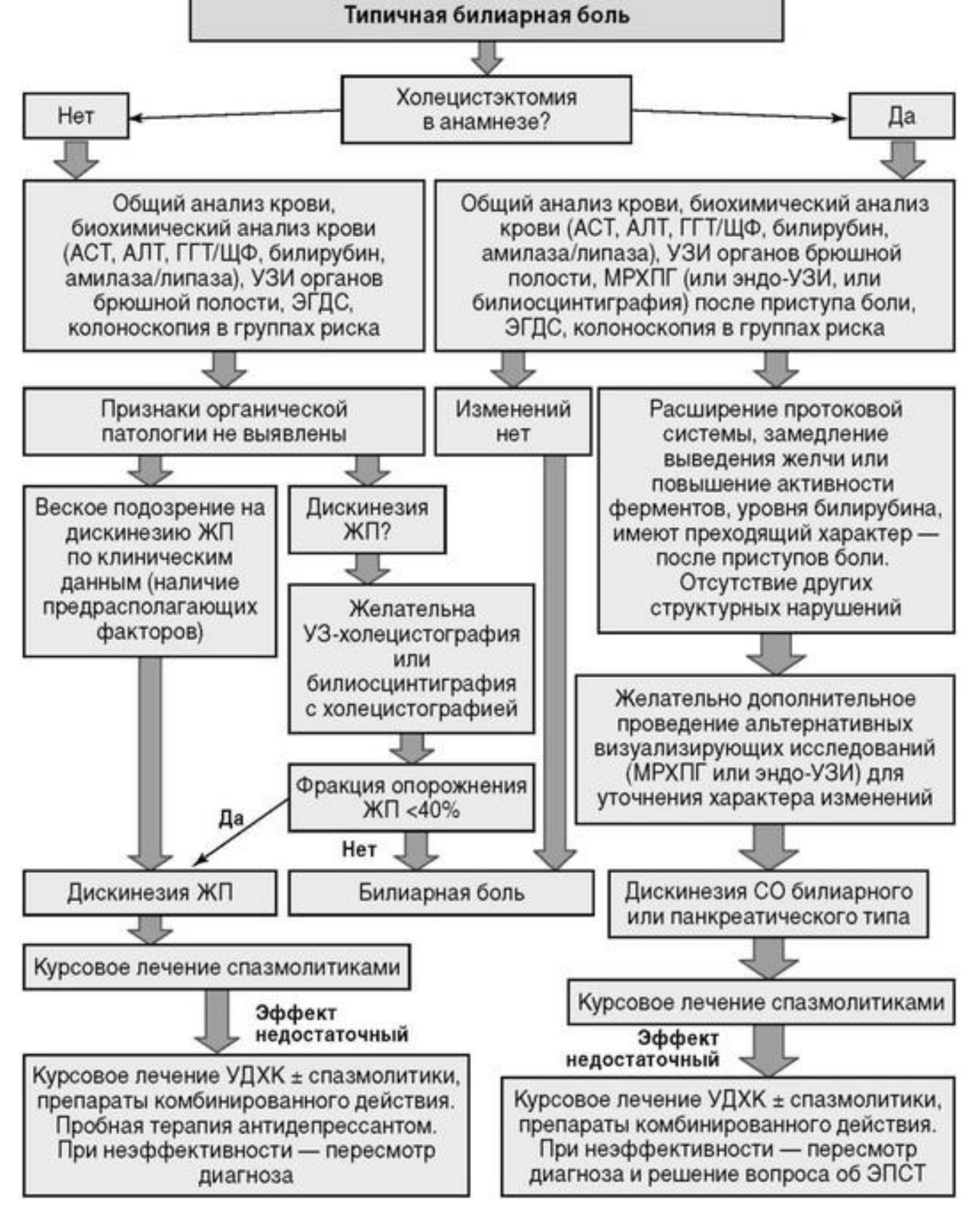


Рис. 4.2. Алгоритм ведения пациентов с дискинезией желчного пузыря и желчных путей.

УДХК - урсодезоксихолевая кислота; ЭПСТ - эндоскопическая папиллосфинктеротомия.

Профилактика и диспансерное наблюдение

Профилактика образования литогенной желчи (фактора, предрасполагающего к проявлению дискинезии желчных путей) предполагает устранение факторов, усиливающих секрецию ХС в желчь и угнетение сократительной активности ЖП: рациональное питание (исключение избыточного потребления углеводов и ХС, больших перерывов в приеме пищи), поддержание нормального ИМТ, достаточная двигательная активность, борьба с вредными привычками (курением и злоупотреблением алкоголем), а также лечение фоновых заболеваний. Для профилактики приступов билиарной боли, развития

острого «дисфункционального» панкреатита необходимо избегать употребления жирной и жареной пищи, чрезмерного количества пищи после продолжительного голодания, психоэмоциональных нагрузок, приема препаратов эстрогенов без веских оснований, нормализовать режим труда и отдыха (рис. 4.2). Профилактика обострения также подразумевает санаторно-курортное лечение.

Литература

Ивашкин В.Т., Маев И.В., Шульпеко-ва Ю.О., Баранская Е.К., Охлобыстин А.В., Трухманов А.С., Лапина Т.Л., Шептулин А.А. Клинические рекомендации Российской гастроэнтерологической ассоциации по диагностике и лечение дискинезии желчевыводящих путей // Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии и колопроктологии. 2018. Т. 28, № 3. С. 63-80.

Глава 5. Болезни органов мочевыделения

Указатель описаний ЛС

Антибактериальные препараты

Ципрофлоксацин

Левофлоксацин

Цефиксим

Цефтибутен

Амоксициллин + клавулановая кислота

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента

Эналаприл

Лизиноприл

Периндоприл

Рамиприл

Антагонисты рецепторов ангиотензина II

Валсартан

Лозартан

Альбумин человека

Диуретики

Петлевые диуретики

Фуросемид

Торасемид

Буметанид

Тиазидные диуретики

Гидрохлоротиазид

Метолазон[р]

Иммуносупрессивная терапия

Глюкокортикоиды

Преднизон

Преднизолон

Ингибиторы кальциневрина

Циклоспорин

Такролимус

Циклофосфамид

Микофенолата мофетил

Хронический гломерулонефрит

Понятие «хронический гломерулонефрит» (ХГН) включает группу морфологически разнородных им-муновоспалительных заболеваний с преимущественным поражением клубочков, а также с вовлечением канальцев и межуточной (интерстициальной) ткани. Гломерулонефриты являются самостоятельными нозологическими формами, но могут встречаться и при многих системных заболеваниях, таких как СКВ, геморрагический васкулит, ИЭ и др.

Эпидемиология

Заболеваемость ХГН - 13-50 случаев на 10 тыс. населения. ХГН наблюдают чаще у мужчин. ХГН может развиться в любом возрасте, однако наиболее часто у детей 3-7 лет и взрослых 20-40 лет. Согласно данным ВОЗ, смертность от ХГН достигает 10 на 100 тыс. населения. На ХГН приходится основная группа больных, находящихся на хроническом гемодиализе и подвергающихся трансплантации почек. Смертность при гломерулонефрите возможна от осложнений АГ, НС: острой почечной недостаточности, гиповолеми-ческого шока, венозных тромбозов. ХГН является третьей по значимости причиной ХБП, и на его долю приходится около 10% всех пациентов, находящихся на диализе.

Этиология

ХГН может развиться как первичный, почти все формы острого гломерулонефрита имеют тенденцию к прогрессированию в ХГН. Основные этиологические факторы ХГН те же, что и при остром гломерулонеф-рите. Определенное значение в развитии ХГН имеет различная инфекция, возрастает роль вирусов [ЦМВ, вирус простого герпеса (ВПГ), ГВ]. В роли антигена могут выступать некоторые лекарства и тяжелые металлы. По мнению Н.А. Мухина, И.Е. Тареевой (1991), среди факторов, способствующих переходу острого гломерулонефрита в хронический, могут иметь значение наличие и особенно обострение очаговой стрептококковой и другой инфекции, повторные охлаждения, особенно действие влажного холода, неблагоприятные условия труда и быта, травмы, злоупотребление алкоголем. Состояние характеризуется необратимым и прогрессирующим гломерулярным и тубулоинтерстициальным фиброзом, что в конечном итоге приводит к снижению СКФ и удержанию уремических токсинов. Если с помощью терапии прогрессирование заболевания не прекращается, то в результате разовьются хронические заболевания почек (ХБП), терминальная почечная недостаточность и ССЗ.

Морфологическая классификация хронического гломерулонефрита

- Болезнь минимальных изменений (БМИ).
- Фокально-сегментарный гломеруло-склероз (ФСГС).
- Мембранозная нефропатия (МН).
- Мезангиопролиферативный гломерулонефрит (МЗПГН).
- Мембранопролиферативный гломерулонефрит (МБПГН).

Болезнь минимальных изменений

БМИ относят к группе непролифератив-ных гломерулопатий, то есть заболеваний клубочков, обусловленных иммунопатологическими процессами, но без морфологических признаков воспаления, определяемых по наличию гиперклеточности клубочка, которая может быть обусловлена как пролиферацией собственных (резидентных) клеток клубочка - мезанги-альных, эндотелиальных или, в некоторых случаях, париетальных эпителиальных, так и лейкоцитарной

инфильтрацией, представленной нейтрофилами, моноцитами или, реже, лимфоцитами.

В отечественной литературе для описания БМИ наиболее часто использовались термины «липоидный нефроз», «первичный/идиопатический нефротический синдром», «гломерулонефрит с минимальными изменениями», «нефротический синдром с минимальными изменениями», «нефропатия минимальных изменений» и др. Дословным же переводом «minimal change nephrotic Syndrome» является «нефроти-ческий синдром минимальных изменений», но этот термин является вульгарным английским сокращением другого, более полного термина - «nephritic Syndrome in minimal change diSeaSe», т.е. «нефроти-ческий синдром при болезни минимальных изменений».

Эпидемиология

БМИ, являясь основной причиной НС у детей (70-90%), тем не менее, составляет до 15-20% НС у взрослых и является третьей по частоте его причиной, после МН и ФСГС.

Этиология и патогенез

Важным в клинической диагностике БМИ является понимание существования не только первичной, но вторичных форм заболевания. Большинство случаев БМИ являются идиопатическими, однако у 1020% пациентов заболевание возникает на фоне установленных причин (рис. 5.1). При возникновении БМИ на фоне вирусных инфекций или при приеме лекарственных препаратов элиминация провоцирующего агента может привести к самостоятельному регрессу НС. Развитие ремиссии описано также при удалении солидных злокачественных опухолей. Среди лекарств самой частой причиной вторичной БМИ являются НПВП.

Дебют БМИ характеризуется быстрым развитием картины развернутого НС, проявляющегося ПУ более 3,5 г/сут, ги-поальбуминемией, подчас непропорциональной степени ПУ, выраженной гипер-холестеринемией, а также массивными генерализованными отеками (рис. 5.2). Почти внезапное развитие НС отличает БМИ от других причин НС, в частности, от МН, при которой развернутая картина НС формируется постепенно. Типичной чертой БМИ также является ответ на терапию ГК с развитием полной ремиссии у большинства пациентов, поэтому в педиатрической практике, при отсутствии морфологической верификации, пользуются термином «стероидчувствительный нефротический синдром».

Развитие НС может сопровождаться развитием ряда жизненно опасных осложнений (табл. 5.1).

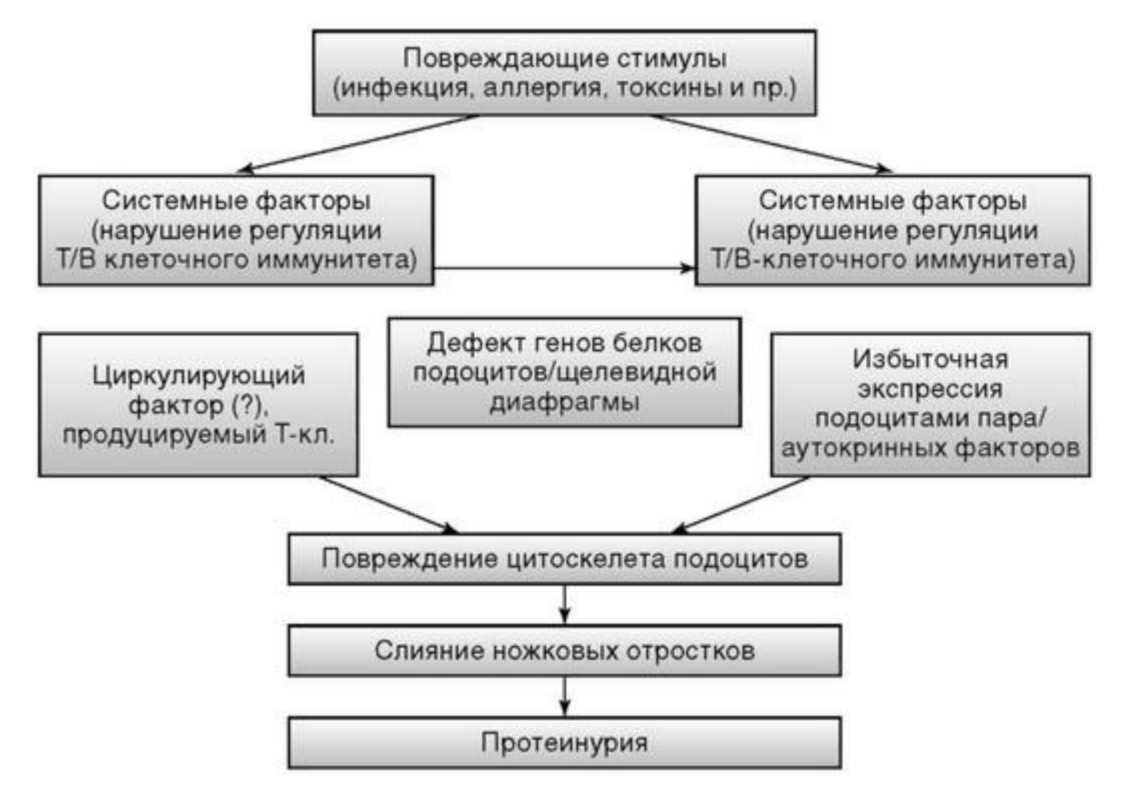


Рис. 5.1. Схема возможных патогенетических механизмов развития болезни минимальных изменений

Таблица 5.1. Осложнения нефротического синдрома

Осложнения НС
• Гиповолемический шок
• Острое повреждение почек
• Тромбоэмболизм. Тромбоз глубоких вен нижних конечностей, почечных вен, тромбоэмболия легочной артерии, другие артериальные тромбозы (редко)
• Инфекции. Бактериальные инфекции (пневмония, целлюлит, бактериальный перитонит, сепсис). Вирусные инфекции, в том числе, характерные для иммунокомпрометированного состояния
• Белково-энергетическая недостаточность

Диагностика

Лабораторная диагностика включает определение уровня суточной ПУ и оценку биохимических показателей НС (уровень альбумина сыворотки крови, уровень ХС сыворотки крови). При обострении БМИ выявляют развернутый НС: суточная ПУ более 3,5 г/сут, гипоальбуминемия менее 35 г/л, гиперхолестеринемия (более 6,5 ммоль/л).

Также рекомендовано выполнение общего анализа мочи с микроскопией мочевого осадка. При обострении БМИ в разовой порции мочи выявляют высокую ПУ в сочетании, как правило, со скудным мочевым осадком. У взрослых пациентов может встречаться микрогематурия. В ремиссии БМИ ПУ в разовой порции мочи не определяется.

Для оценки функционального состояния почек рекомендуется оценить СКФ. СКФ оценивается по КК (предпочтительно) или рассчитывается по формулам (CKD-EPI, MDRD).

В инструментальную диагностику входит патоморфологическое исследование с использованием светооптических, имму-номорфологических и электронно-микроскопических методик.

Типичной светооптической морфологической картиной БМИ является отсутствие каких-либо изменений со стороны гломерул при светооптическом исследовании. В редких случаях, чаще у детей, встречается скудная мезангиальная гиперклеточность в нескольких гломерулярных сегментах. Мезангиальная гиперклеточность обнаруживается и у взрослых больных с БМИ, однако клинико-морфологическое значение данного феномена на настоящий момент остается пока недостаточно ясным и изученным.

Наличие склеротических изменений, лейкоцитарной инфильтрации, некроза или любых других существенных структурных изменений в клубочке исключает диагноз БМИ. Интерстиция при БМИ обычно мало изменена, хотя в ряде случаев можно наблюдать очаговые дисцирку-ляторные расстройства.

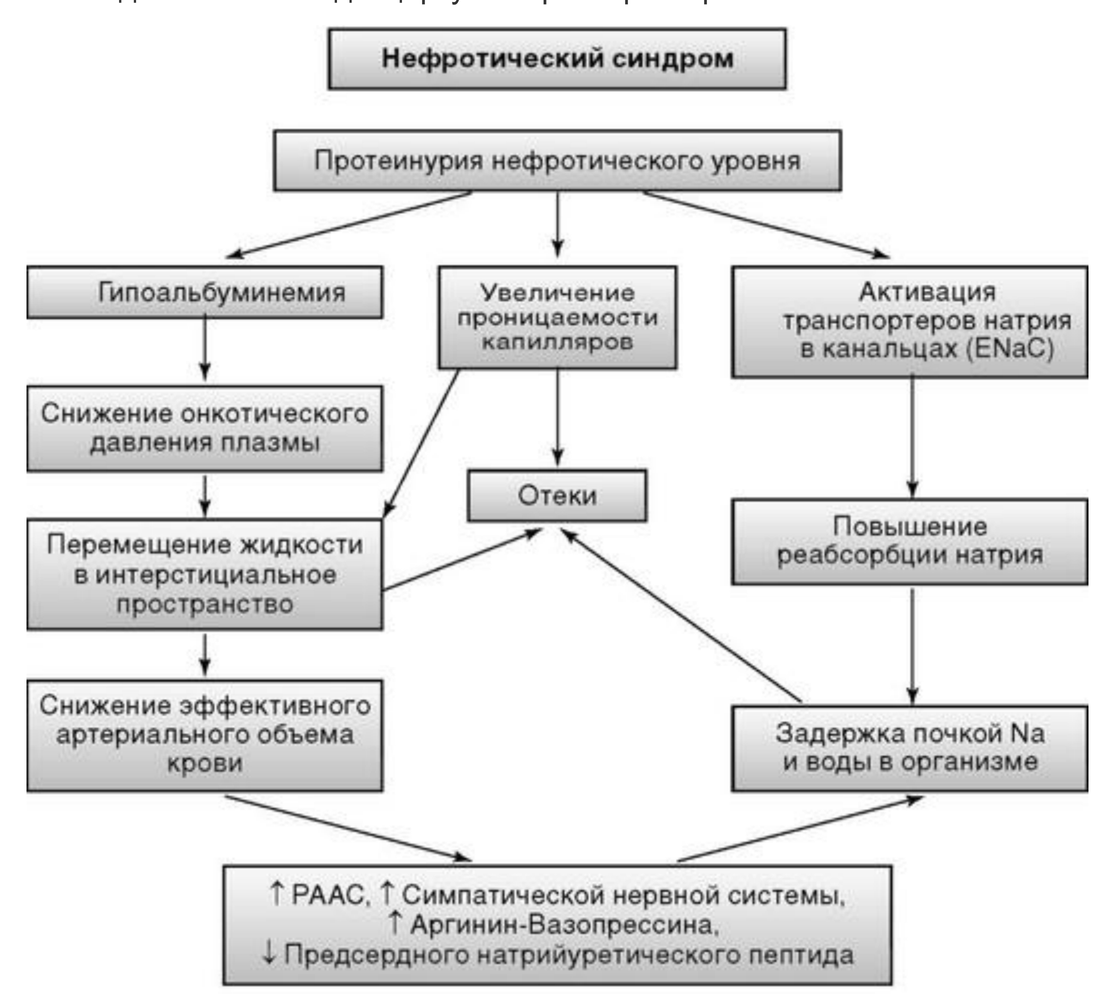


Рис. 5.2. Схема патогенеза отеков при нефротическом синдроме

При иммуноморфологическом анализе для БМИ характерно отсутствие отложений иммуноглобулинов или фракций комплемента в структурах нефрона.
При наличии в гломерулах небольших отложений IgM, С3-фракции комплемента или, в редких случаях, IgA диагноз уточняется при ультраструктурном анализе.

Ультраструктурными изменениями, характерными для БМИ и выявляемыми при трансмиссионной электронной микроскопии, рекомендовано считать диффузное слияние цитоподий и их микровиллезную трансформацию при отсутствии других ультраструктурных патологических изменений в клубочках.

Лечение

Лечение пациентов с БМИ и НС следует начинать с момента диагностики последнего, еще до уточнения морфологии заболевания, оно должно быть направлено на

ликвидацию отеков, а также лечение и профилактику других проявлений и осложнений НС.

Натрий необходимо ограничивать даже при использовании диуретиков, так как их эффект обратно пропорционален потреблению соли. Обычное потребление натрия составляет около 4-6 г/сут. Потребление Na^{+} с пищей при НС должно быть ограничено до 2,5-3 г/сут, что соответствует 6-7 г NaCl в сутки. Жидкость рекомендуется ограничивать до 1,5 л в сутки.

Для лечения генерализованных нефро-тических отеков при БМИ традиционно используют наиболее мощные - петлевые - диуретики (фуросемид, буметанид, торасемид), ингибирующие реабсорбцию NaCl в толстом восходящем колене петли Генле.

При отсутствии экстренных показаний целевое снижение веса при назначении мочегонных не должно быть больше 1 кг/сут во избежание развития нарушений гемодинамики вследствие электролитных расстройств и гиповолемии и связанных с ними осложнений. Для коррекции сниженной эффективности фуросемида при НС доза препарата может быть увеличена. Рекомендации по используемым дозам диуретиков носят эмпирический характер и изменяются в зависимости от имеющейся степени резистентности к мочегонным. При нормальных значениях СКФ (>75 мл/мин) разовая доза фуросе-мида при НС при приеме внутрь не должна превышать 240 мг, суточная - 480 мг, а предельной болюсной дозой при внутривенном введении считается 80-120 мг для фуросемида или эквивалент этой дозы для других петлевых диуретиков (2-3 мг буметанида и 20-50 мг торасеми-да). Для уменьшения риска токсичности максимальные болюсные дозы диуретиков обычно вводятся на протяжении 20-30 мин.

Для преодоления «адаптивного ответа дистального нефрона» сочетают назначение петлевых диуретиков и диуретиков, действующих в дистальном канальце, в частности, тиазидных (гидрохлоро-тиазид 25-100 мг/сут или метолазон[р] 100 мг/сут).

При тяжелом резистентном НС, при уровне альбумина сыворотки крови менее 20 г/л, для временного повышения внутрисосудистого объема и увеличения связывания диуретиков с альбумином возможно внутривенное введение 20% обессоленного альбумина (25-50 мг), обязательно в сочетании с максимальными дозами фуросемида (120 мг). Однако эффект альбумина будет лишь временным, в связи с быстрым его выведением, а кроме того, введение 20% альбумина у пациентов с отсутствием снижения внутрисосудистого объема может спровоцировать развитие гипертензии и отека легких. При неэффективности диуретиков показано проведение медленной (низкопоточной) продленной вено-венозной ультрафильтрации с использованием высокопроницаемых мембран или гемофильтрации. Данные методы являются гораздо более эффективными и безопасными по сравнению с продолжением наращивания дозы диуретиков. При отсутствии этих методов в терапевтическом арсенале нефрологического отделения возможно применение интермиттирующего гемодиализа в режиме сухой ультрафильтрации.

Патогенетическая терапия болезни минимальных изменений

Для лечения дебюта НС при БМИ должна использоваться монотерапия ГК (иммуносупрессивная терапия первой линии). Рекомендуется применение преднизолона или преднизона[6] в суточной дозе 1 мг/кг в один прием (максимум 80 мг) или прием через день дозы 2 мг/кг (максимум 120 мг) (альтернирующий режим), также в один прием.

Преднизолон и преднизон являются эквивалентами, используемыми в тех же дозах.

При наличии относительных противопоказаний (СД, психические расстройства, тяжелый остеопороз, ЯБ и др.) или при непереносимости преднизолона рекомендуется применение иммуносупрессивной терапии второй линии.

Срок лечения ГК в начальной дозе до наступления ремиссии у взрослых составляет в среднем 4-8 нед. Для БМИ при лечении ГК характерно развитие полной ремиссии, то есть ликвидация НС с суточной ПУ при повторных определениях менее 0,3 г/сут и нормализацией уровня альбумина крови. При развитии полной ремиссии в любые сроки от начала терапии первоначальная доза ГК сохраняется еще 1 нед. Общая продолжительность лечения ГК в первоначальной дозе не может быть менее 4 нед, даже при быстром развитии ремиссии НС. При отсутствии ремиссии в течение 4-8 нед терапия преднизолоном в начальной дозе может быть продолжена до 16 нед.

Отсутствие ремиссии в течение 16 нед терапии преднизолоном в дозе 1 мг/кг/сут расценивается как стероидная резистентность БМИ, в том случае когда исключены другие причины НС. Неполная ремиссия (снижение ПУ на 50% исходной с абсолютным уровнем 0,3-3,4 г/сут и нормальным уровнем альбумина крови) в ответ на терапию ГК не характерна для БМИ и также требует исключения других причин ПУ.

[6]Преднизолон является синтетическим ГК, активным метаболитом преднизона.

Иммуносупрессивная терапия второй линии

К иммуносупрессивной терапии второй линии относятся ингибиторы кальцинев-рина и циклофосфамид. Препараты им-муносупрессивной терапии второй линии могут назначаться как монотерапия или в сочетании с низкими дозами ГК (2040 мг/сут). При ГК-зависимости, частом рецидивировании, ГК-резистентности, наличии относительных противопоказаний к преднизолону или при развитии ГК-токсичности рекомендуется применять ингибиторы кальциневрина (циклоспорин в начальной дозе 2-2,5 мг/кг/сут, не более 3-5 мг/кг/сут, или такролимус 0,05 мг/кг/сут, разделенные на два приема) на протяжении 1-2 лет. Подбор дозы ингибиторов кальциневрина производится на основании контроля их концентрации в крови. Оптимальной для циклоспорина при БМИ считается концентрация в нулевой точке С0 (через 12 ч после приема препарата) 80-125 (150) нг/мл, для такро-лимуса - 5-10 нг/мл. Контроль концентрации ингибиторов кальциневрина в крови производится в 1-й месяц лечения 1 раз в неделю, во 2-й месяц лечения - 1 раз в 2 нед, 3-6-й месяцы - 1 раз в месяц и далее 1 раз в 2 мес. Терапевтическая концентрация ингибиторов кальциневрина в крови поддерживается на протяжении 1 года, затем подобранная ранее доза постепенно, в течение 2-3 мес, снижается наполовину, сохраняется еще на 5-6 мес и затем вновь постепенно, во избежание развития рецидива заболевания, снижается до полной отмены с общей длительностью периода снижения не менее года. Альтернативой ингибиторам кальциневрина может быть циклофосфамид. Циклофосфамид назначают *per os* в дозе 2-2,5 мг/кг/сут на протяжении 8 нед. Повторное назначение циклофосфамида при рецидивах не рекомендуется из-за его токсичности. При непереносимости/противопоказаниях для ГК, ингибиторов кальциневрина и циклофосфамида допускается назначение микофенолата мофетила 500-1000 мг 2 р/день (или эквивалентные дозы кишечнорастворимой микофеноловой кислоты) на протяжении 1-2 лет (рис. 5.3).

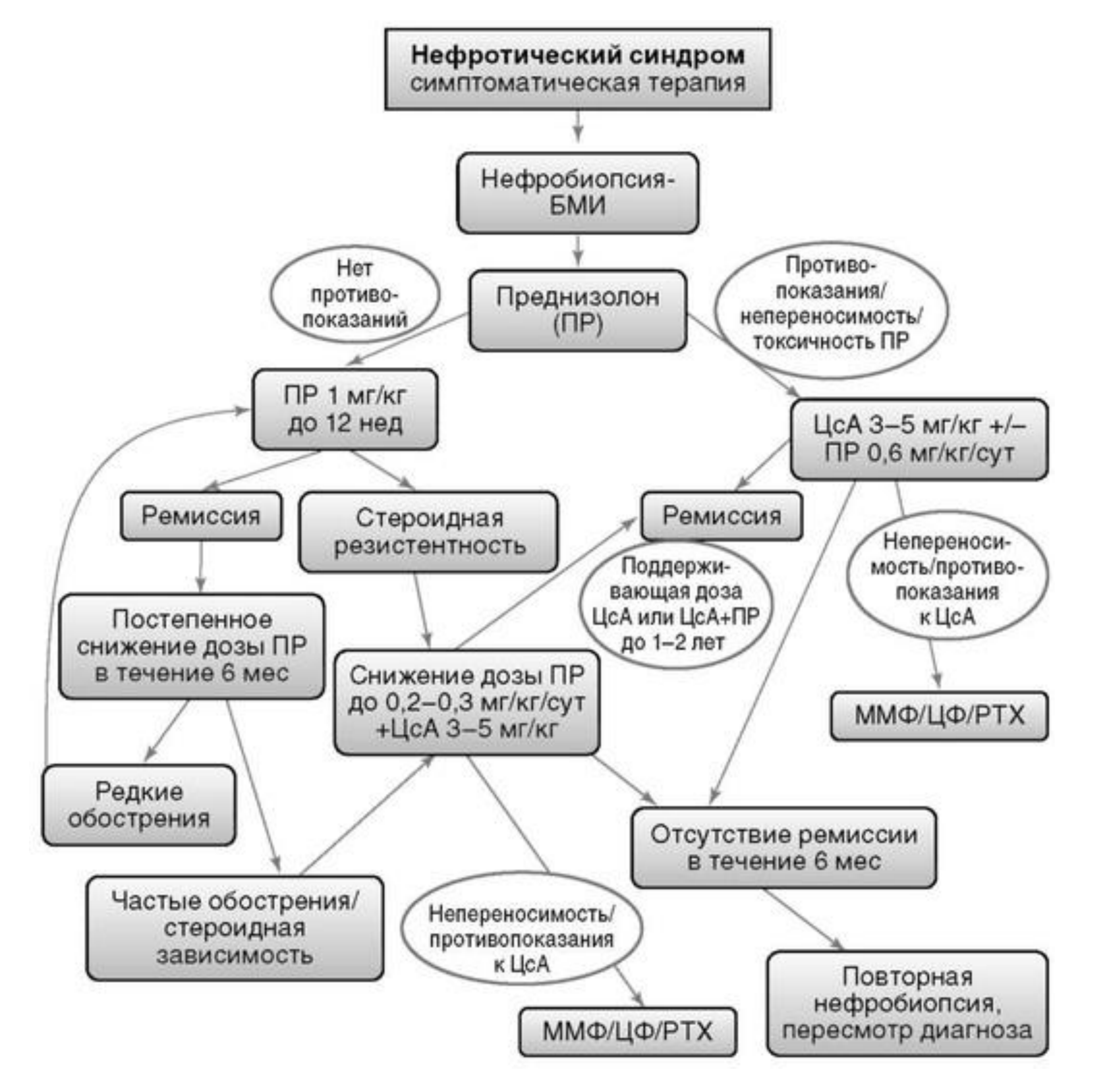


Рис. 5.3. Тактика лечения болезни минимальных изменений.

ПР - преднизолон; ЦсА - циклоспорин А; ММФ - микофенолата мофетил; ЦФ - циклофосфамид; РТХ - ритуксимаб

Фокальный сегментарный гломерулярный склероз (гиалиноз)

ФСГС - форма гломерулопатии, для которой характерно склерозирование отдельных сегментов (сегментарные изменения) в части клубочков (фокальные изменения); остальные клубочки в начале болезни интактны. Этот морфологический тип изменений трудно отличим от БМИ. Полагают, что это разной тяжести варианты или разные стадии одного и того же заболевания, объединяемые термином «идиопатический нефротический синдром». Другие авторы считают необходимым рассматривать ФСГС как самостоятельное поражение в силу того, что они имеют различные гистологические и клинические признаки, прогноз и ответ на терапию. Кроме того, в настоящее время термин ФСГС употребляют как для обозначения идиопатической классической формы, так и для форм сегментарного склероза при других заболеваниях, причиной которых может быть внеклубочковый источник поражения.

Эпидемиология

Наблюдается у 15% взрослых больных ХГН. ФСГС - самая частая причина НС у взрослых (20-25%) и стероидрезистент-ного НС у детей (более 50%). В структуре идиопатического НС ФСГС занимает до 35% у взрослых, до 20% - у детей. Как

прогрессирующая форма поражения почек ФСГС является наиболее частой причиной терминальной почечной недостаточности, требующей заместительной почечной терапии. Среди взрослых больных ФСГС преобладают мужчины (60%). ФСГС рецидивирует в трансплантированной почке у 30-50% больных.

Этиология

Различают первичную (идиопатиче-скую) и вторичную формы ФСГС. Причины развития идиопатического ФСГС неизвестны. Ко вторичному относятся: генетически обусловленный; ассоциированный с вирусами; адаптивные структурно-функциональные изменения, вызванные гипертрофией клубочков или гиперфильтрацией; связанный со злокачественными новообразованиями (лимфома и др.); неспецифические ФСГС-подобные изменения, вызванные сморщиванием почек при гломерулярных заболеваниях.

Патогенез

Основную роль в развитии ФСГС отводят повреждению подоцитов вследствие молекулярного генетического дефекта, воздействия циркулирующих факторов проницаемости или внешних повреждающих агентов.

■ Структурные нарушения подоцитов, дезорганизация их актинового цитоскеле-та, сглаживание ножек, слияние фильтрационных щелей приводят к развитию

ПУ. При длительном и/или выраженном воздействии повреждающего фактора активируются механизмы апоптоза, подоциты погибают, теряют связь с гломе-рулярной базальной мембраной, слущиваются в мочевое пространство, оголяя в этих местах участки гломерулярной базальной мембраны. Имея высокие адгезивные свойства, оголенная гломерулярная базальная мембрана формирует синехии с капсулой Боумена. В местах «сращивания» с гломерулярной базаль-ной мембраной и в мезангиуме образуются очаги фиброза. В зонах фокально-сегментарного склероза фильтрация меняет свое направление в сторону интерстиция, окружающего клубочек. В итоге образуются глобальный гломерулосклероз и интерстициальный фиброз. Кроме того, подоциты в ходе повреждения подвергаются трансдифференциации, приобретают свойства фибробластов и участвуют в синтезе экстрацеллюляр-ного матрикса, ускоряя формирование очагов фиброза.

■ В качестве факторов проницаемости рассматривают кардиотропиноподоб-ный цитокин 1 (из семейства ИЛ-6), растворимый рецептор к урокиназе, ге-мопексин и др. При ФСГС и БМИ активность циркулирующих факторов проницаемости зависит от баланса между продукцией этих факторов (в результате Т-клеточной дисрегуляции) и потерей с мочой их ингибиторов (предположительно ЛПВП). Мишенью факторов проницаемости могут являться белки щеле-видной диафрагмы подоцитов (подоцин, нефрин, CD2AP и др.), участвующие в поддержании структуры и селективности гломерулярного фильтра.

■ При вирус-индуцированном ФСГС допускают прямое повреждающее действие вируса на подоциты или через освобождение воспалительных цитокинов, взаимодействующих с подоцитарными рецепторами.

■ В повреждении подоцитов при вторичном ФСГС, связанном с уменьшением массы почек, рефлюкс-нефропатией, ожирением, важную роль играют ге-модинамические механизмы - адаптивная внутриклубочковая гипертен-зия и гиперфильтрация с увеличением объема клубочков, ведущие к повышению механической нагрузки на подо-циты. Гиперпродукция ангиотензина II и усиление синтеза TGF-β вызывают активацию апоптоза, реорганизацию цитоскелета и дедифференциацию подоцитов.

Клиническая картина

Таблица 5.2. Клиническая картина фокально-сегментарного гломерулосклероза

Клиническая картина
НС развивается более чем у 70% больных, пер-систирующую ПУ без НС имеют <30% пациентов
У большинства больных НС и ПУ сочетаются с микрогематурией, макрогематурия редка
Более чем у 50% больных наблюдается АГ
У 25-50% больных уже в дебюте заболевания отмечается ПН
При генетических вариантах ФСГС в начале проявлений болезни ПУ часто носит субнефро-тический характер
Развитие вторичной стероидорезистентности у детей в большинстве случаев может быть связано с трансформацией минимальных изменений в ФСГС
При ряде вторичных форм ФСГС отмечают клинические и лабораторные признаки заболевания, вызвавшего поражение почек

Диагностика

ФСГС представляет собой целую группу патологических состояний, объединенных не конкретным этиологическим фактором, а характером гистологических изменений. В зависимости от локализации зон повреждения в клубочках выделяют гистологические варианты болезни, различающиеся по клиническим проявлениям, частоте и скорости прогрессирования в ХПН, однако есть общие морфологические признаки проявления заболевания (рис. 5.3).

Таблица 5.3. Общие признаки морфологической картины фокально-сегментарного гломерулосклероза

Общие признаки
На светооптическом уровне - в начале заболевания изменения квалифицируются как минимальные, в последующем выявляются зоны склероза и гиалиноза в некоторых сегментах отдельных клубочков (не >60% клубочков в препарате), умеренная клеточная пролиферация, адгезия петель клубочков к капсуле с образованием синехий. Фокальные изменения начинаются либо превалируют на кортико-медул-лярном уровне, затем вовлекаются клубочки поверхностных отделов коркового вещества. Выявляется разной степени интерстициальный фиброз
При иммунофлуоресцентном исследовании - в склерозированных сегментах свечение IgM и C3, при вторичных формах ФСГС возможно выявление и других иммуноглобулинов; в неизмененных клубочках - свечение отсутствует
При электронной микроскопии - гипертрофия и вакуолизация подоцитов, слияние ножковых отростков, пенистого вида материал в просвете капилляров, пенистые клетки в мезангии, вил-лезная трансформация подоцитов, отслойка подоцитов, оголение участков БМК, синехии с капсулой, жировая и белковая дистрофия эпителия канальцев

Лечение

Лечение больных без НС

Больным ФСГС без НС с ПУ>0,5 г/сут показано назначение ИАПФ или блока-торов рецепторов ангиотензина II (БРА) как с антипротеинурической целью, так и для замедления развития фиброза в почках. Пациенты должны находиться под регулярным наблюдением нефролога для контроля уровня ПУ, АГ, креатинина с целью своевременного выявления показаний для иммуносупрессивной терапии. Пациентам с АГ показано своевременное лечение антигипертензивными препаратами. С позиций нефро- и кардиопротек-ции предпочтительны ИАПФ или БРА. У пациентов с ФСГС и дислипидемией проводится коррекция нарушений липид-ного обмена согласно соответствующим рекомендациям для больных ХБП.

Лечение больных первичным ФСГС с НС

Больным ФСГС с НС показано назначение препаратов, блокирующих РААС, - ИАПФ, БРА. ИАПФ или БРА назначают всем больным с НС при отсутствии противопоказаний к их применению. Если в результате максимальной консервативной терапии не удается снизить ПУ <3 г/сут, следует начинать иммуносупрессивную

терапию. Преднизолон предлагается назначать взрослым больным ежедневно в один прием в дозе 1 мгк/кг (максимально 80 мг/сут) или в альтернирующем режиме 1 прием через день в дозе 2 мгк/кг (максимально 120 мг/сут) (табл. 5.4).

Таблица 5.4. Протокол лечения преднизолоном

Протокол лечения преднизолоном
• Преднизолон принимать ежедневно 1 мг/кг/сут (максимально 80 мг/сут) или в альтернирующем режиме 2 мг/кг/сут (максимально 120 мг/сут) минимум 4 нед (1 мес), максимум 16 нед (4 мес). Возможен вариант лечения, когда в начале проводится пульс-терапия преднизолоном (3 введения по 15 мг/кг, но не более 1000 мг на введение), а далее описанная выше схема лечения преднизолоном 1 мг/кг/сут или 2 мг/кг/сут в альтернирующем режиме
• После этого дозу преднизолона постепенно (по 2,5 мг в неделю) уменьшают до 0,6 мг/кг/сут (примерно 6 мес) и сохраняют в течение 1 мес. При достижении дозы преднизолона 20-30 мг/сут во избежание подавления функции надпочечников рекомендуется альтернирующий режим приема преднизолона. Перевод на альтернирующий режим возможен и ранее, особенно у пожилых пациентов
• В последующем снижать дозу преднизолона каждые 2 нед по 2,5 мг до поддерживающей - 10-15 мг/сут. В случаях полной и неполной ремиссии поддерживающая терапия продолжается около 24 мес, при необходимости она может быть продлена до 5 лет
• При абсолютной неэффективности такой схемы в течение первого года лечения следует обсудить другие варианты терапии

Таблица 5.5. Протокол лечения циклоспорином

Протокол лечения циклоспорином
• Циклоспорин назначается при персистировании ПУ >3 г/сут, несмотря на терапию преднизолоном (до 16 нед), а также в случаях, когда взрослые пациенты не достигли хотя бы частичной ремиссии (см. табл. 5.4) после 8 нед ежедневного приема преднизолона. Циклоспорин также назначают больным ГК-зависимым ФСГС (см. табл. 5.9), а также при наличии противопоказаний или выраженных побочных эффектах ГК-терапии (неконтролируемый диабет, психические заболевания, тяжелый остеопороз, ЯБ желудка или двенадцатиперстной кишки, ожирение и т.д.)
• Терапию циклоспорином следует проводить с коррекцией на возраст и функцию почек. Циклоспорин следует применять с осторожностью у пациентов с СКФ <60 мл/мин/1,73 $м^2$ и с тубулоинтерстициаль-ными изменениями в ткани почки; не использовать при СКФ <30 мл/мин/1,73 $м^2$ и при выраженных тубулоинтерстициальных изменениях в ткани почки. При решении вопроса о назначении циклоспорина для оценки СКФ целесообразно проведение пробы Реберга, а не использование расчетных формул
• Терапию циклоспорином следует начинать с низких доз (2 мг/кг/сут в два приема с 12-часовым перерывом) с постепенным ее увеличением в среднем до 3,5-4 мг/кг/сут под тщательным фарма-кокинетическим контролем. Доза циклоспорина не должна превышать 5 мг/кг/сут. Для достижения максимального эффекта требуется длительное лечение (>6-12 мес), при терапии циклоспорином <6 мес наиболее часто развиваются рецидивы НС
• В первый месяц лечения уровень циклоспорина в крови контролируют 1 раз в неделю, подбирая дозу до оптимального значения по нулевой точке С0 в пределах 125-175 нг/мл (С2 <500 нг/мл)
• Контроль за уровнем препарата в крови (С0) во 2-й месяц лечения осуществляют 1 раз в 2 нед, с 3-го по 6-й месяц - 1 раз в месяц, далее - 1 раз в 2 мес
• В дни контроля концентрации циклоспорина в крови мониторируют также следующие показатели: уровень креатинина, альбумина, билирубина, глюкозы, трансаминаз, электролитов в крови. Оценивают динамику ПУ

Дозу глюкокортикоидов (ГК) предлагается снижать постепенно в течение 6 мес после достижения полной ремиссии (табл. 5.5, рис. 5.4). У пациентов с относительными противопоказаниям или непереносимостью высоких доз ГК предлагается в качестве препаратов первой линии использовать ингибиторы кальциневри-на. Терапия циклоспорином обеспечивает ремиссию ФСГС у значительной части пациентов (в среднем 40-50% у взрослых и до 60-70% у детей). Большинство этих пациентов стероидрезистентны, у стероидчувствительных больных ответ на терапию циклоспорином лучше.

Таблица 5.5. Окончание

Протокол лечения циклоспорином
• Дозу циклоспорина в крови уменьшают при увеличении С0 >250 нг/мл, или при нарастании креати-нина крови более чем на 30% исходного уровня, или увеличении сывороточного уровня трансаминаз и билирубина

• После достижения полной ремиссии дозу циклоспорина снижают постепенно по 0,5 мг/кг/сут до минимально эффективной дозы (1,5-2 мг/кг/сут) и проводят такую поддерживающую терапию в течение 1-2 лет
• Если при применении циклоспорина в течение 6 мес ответа на терапию не наблюдается (минимальным ответом следует считать снижение ПУ на 50% по сравнению с исходным уровнем) или развиваются значимые нежелательные эффекты, должен рассматриваться вопрос о замене циклоспорина другим препаратом
• Пациенты, достигшие ремиссии, со стабильной функцией почек, получающие поддерживающую дозу циклоспорина <2 мг/кг/сут, имеют низкий риск развития нефротоксичности. У пациентов, требующих более высоких доз циклоспорина, после 24 мес лечения циклоспорином необходимо проведение повторной пункционной биопсии почек для оценки признаков хронической циклоспориновой нефротоксичности
• Применение циклоспорина возможно как в виде монотерапии (при наличии противопоказаний к ГК), так и в сочетании с преднизолоном. Преднизолон назначается в дозе 0,15 мг/кг/сут в течение 4-6 мес, затем постепенно снижается до 5-7,5 мг/сут и сохраняется до конца лечения циклоспорином

Цель терапии - достижение полной или частичной ремиссии ПУ, сохранение СКФ.

Мембранозная нефропатия

Мембранозная нефропатия (МН) (синоним: мембранозный гломерулонеф-рит) - вариант иммуноопосредованной гломерулопатии, характеризующийся диффузным утолщением и изменением структуры гломерулярной базальной мембраны вследствие субэпителиальной и интрамембранозной депозиции иммунных комплексов и отложения матриксного материала, продуцируемого пораженными подоцитами. Клеточная пролиферация при МН не выявляется.

Эпидемиология

Таблица 5.6. Эпидемиологические данные мембранозной нефропатии

МН составляет 12-23% всех морфологических вариантов первичного гломерулонефрита у взрослых и 1-5% у детей
Первичная МН развивается чаще у взрослых (особенно в возрасте 30-50 лет), среди заболевших преобладают мужчины (2,2 м : 1ж). У мужчин МН протекает тяжелее, чем у женщин
У взрослых МН - самая частая причина НС (2040% случаев), у детей она выявляется менее чем у 2% больных с НС
Вторичная МН чаще развивается у детей (75%), чем у взрослых (25%)
МН рецидивирует в трансплантате у 10% больных, может развиться в трансплантате *de novo*

Этиология и патогенез

■ Первичная (идиопатическая) МН.

■ Основой формирования иммунных комплексов является образование аутоан-тител к внутренним антигенам клубочка. У 70-80% пациентов выявляются АТ к подоцитарному трансмембранному рецептору фосфолипазы А2 М-типа (pLA2R-AT) (преимущественно IgG4 класса). У 20-30% пациентов с первичной

МН внутренние антигены клубочков и ау-тоантитела к ним не идентифицированы.

■ Вторичная МН.

■ Является результатом специфического поражения клубочков иммунными комплексами, в которые включены экзогенные (вирусные, опухолевые и др.) антигены. Развивается на фоне аутоиммунных заболеваний, опухолей, инфекций, лекарственных воздействий.

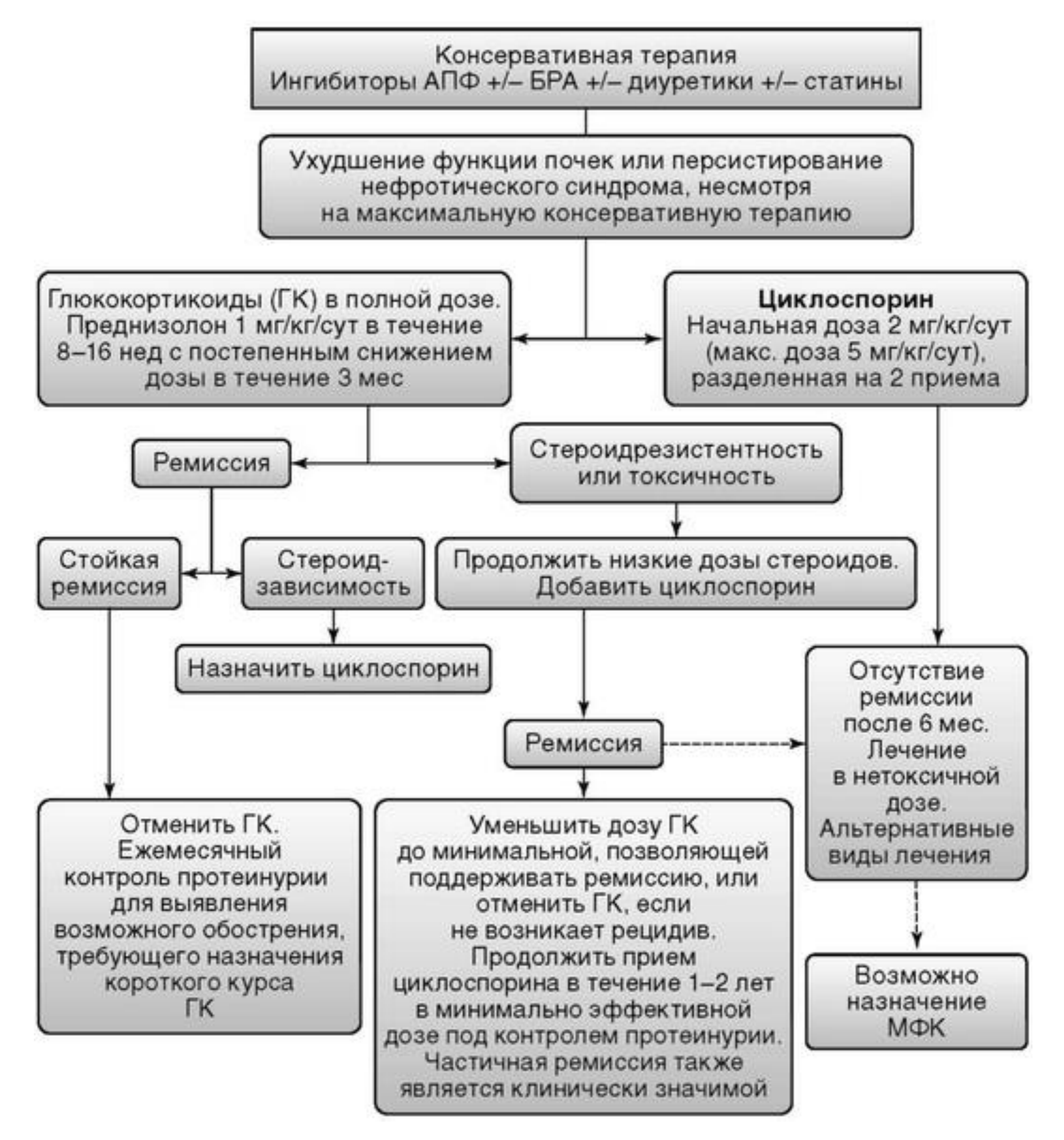


Рис. 5.4. Алгоритм лечения идиопатического фокально-сегментарного гломерулосклероза у взрослых

■ Аллоиммунная МН.

■ Связывают с фетоматеринской иммунизацией женщин АТ к нейтральной эндо-пептидазе (NEP) (мембраноассоцииро-ванному антигенному белку подоцитов) и развитием типичной МН у плода. Аллоиммунный механизм развития наблюдается в случае *de novo* развившейся посттрансплантационной МН у NEP-дефицитных реципиентов.

Механизм развития

■ *In situ* формируются иммунные комплексы из связанного с подоцитами антигена и аутоантител IgG-класса, что ведет к активации комплемента по классическому пути с образованием в субэпителиальном пространстве мембрано-атакующего комплекса - МАС (С5в-9). Основной субкласс АТ при идиопатиче-ской МН - IgG4, при вторичных формах МН могут обнаруживаться субэпителиальные и интрамембранозные депозиты и других субклассов - IgG1, IgG3 и др.

■ МАС (С5в-9) вызывает сублетальное повреждение подоцитов через образование реактивных кислородных радикалов и эйкозаноидов, реорганизацию активного цитоскелета, диссоциацию белков щелевидной диафрагмы путем прямого

цитопатического действия. В результате этих повреждений усиливается проницаемость гломерулярной капиллярной стенки, развивается ПУ.

Клиническая картина

Таблица 5.7. Клинические проявления мембранозной нефропатии

• У большинства больных развивается НС (80%), реже ПУ без НС (20%)
• АГ в начале заболевания наблюдается редко, в дальнейшем она развивается у 20-50% больных
• Содержание комплемента в сыворотке крови при первичной МН не изменено, при ряде вторичных форм (СКВ, HBV-инфекция) может быть снижено
• При вторичной форме отмечают клинические и лабораторные признаки заболевания, вызвавшего развитие МН
• У больных МН с НС чаще, чем при других морфологических вариантах гломерулонефрита, развиваются тромботические осложнения, в том числе тромбоз почечных вен (29%), тромбозы глубоких вен конечностей (17%), легочные тромбоэмболии (17%)

Диагностика

Первоочередная задача обследования больного с впервые выявленной МН - ис-

ключить вторичные причины заболевания. Необходим тщательный сбор анамнеза, комплексная оценка клинико-лаборатор-ных данных.

■ Больным МН, относящимся к старшей возрастной группе (особенно старше 65 лет), должен быть проведен онкопо-иск с целью исключения паранеопласти-ческого характера нефропатии.

Морфологические критерии мембра-нозной нефропатии (табл. 5.8)

Таблица 5.8. Морфологические стадии и признаки мембранозной нефропатии

Общие признаки
На светооптическом уровне - изменение капиллярной стенки за счет утолщения гло-мерулярной базальной мембраны, отсутствие клеточной пролиферации, при иммуногисто-химическом исследовании - фиксация разных классов IgG и компонентов комплемента (С3, С5в-9), при электронной микроскопии - субэпителиальные депозиты
Стадии МН
• На первой стадии светооптически базальная мембрана не изменена, а при электронной микроскопии на ее эпителиальной стороне выявляют гранулы электронно-плотного материала (иммуногистохимически ему соответствуют отложения иммуноглобулинов и комплемента). Изменения очаговые, сегментарные
• На второй стадии светооптически находят утолщение стенок капилляров, при серебрении тонких срезов - «пунктирность», «шипи-ки» на эпителиальной стороне мембраны. Электронно-микроскопически выявляют диф-фузно распределенные по базальной мембране всех капилляров субэпителиальные гранулы электронно-плотного материала
• Третья стадия МН светооптически характеризуется выраженным диффузным утолщением и неравномерным окрашиванием стенок капилляров клубочка. При электронной микроскопии выявляют замурованные веществом базальной мембраны отложения, имеющие зернистую структуру и меньшую электронную плотность, чем в первых двух стадиях
• На четвертой стадии базальная мембрана неравномерной толщины, просветы капилляров сужены. При электронной микроскопии в резко утолщенной базальной мембране обнаруживают полости с остатками бывших там ранее отложений электронно-плотного материала. Иммунофлюоресценция в этой стадии, как правило, дает отрицательные результаты

Лечение

У больных идиопатической МН возможно развитие спонтанных ремиссий. Лечение больных идиопатиче-ской МН представлено в табл. 5.9-5.11, на рис. 5.5.

Таблица 5.9. Лечение больных идиопатической МН

Лечение больных идиопатической МН без НС
Больным МН без НС с нормальной функцией почек нецелесообразно проведение иммуносупрессив-ной терапии, так как риск развития почечной недостаточности у них минимален и они не подвержены опасным проявлениям НС

Пациенты должны находиться под регулярным наблюдением нефролога для своевременного выявления АГ роста ПУ, креатинина
При ПУ >0,5 г/сут назначаются ИАПФ или блокаторы рецепторов ангиотензина II (БРА) как с антипро-теинурической целью, так и для замедления развития фиброза в почках
У пациентов с МН и дислипидемией проводится коррекция нарушений липидного обмена согласно соответствующим рекомендациям для больных ХБП
Пациентам с АГ показано своевременное лечение антигипертензивными препаратами, с позиций нефро- и кардиопротекции предпочтительны ИАПФ или БРА
Лечение больных идиопатической МН с НС
Лечение препаратами, блокирующими РААС. В связи с возможностью развития при идиопатической МН спонтанных ремиссий (30-35% случаев) у пациентов с НС, у которых не наблюдаются быстрое ухудшение функции почек и осложнения НС, оправдана попытка отсрочить начало иммуносупрессивной терапии как минимум на 6 мес с назначением препаратов, блокирующих РААС (ИАПФ, БРА). Нефропротективная терапия без назначения иммуносупрессантов при идиопатической МН с НС может быть более 6 мес при четкой тенденции к снижению ПУ, стабильной функции почек, отсутствии осложнений НС

Таблица 5.10. Показания к иммуносупрессивной терапии

Инициальную иммуносупрессивную терапию рекомендуют только больным МН с НС при наличии как минимум одного из следующих условий.
Экскреция белка превышает 4 г/сут у взрослых (более 2,5 г/л в сутки у детей), сохраняется на уровне >50% исходного и не имеет тенденции к снижению на фоне антигипертензивной и антипротеинури-ческой терапии в течение периода наблюдения как минимум 6 мес
Имеются тяжелые, инвалидизирующие и жизнеугрожающие симптомы, связанные с НС
Креатинин сыворотки повышается на 30% или более в течение 6-12 мес от момента постановки диагноза (но рСКФ не <25-30 мл/мин/1,73 $м^2$), и эти изменения не могут быть объяснены другими осложнениями
Позднее начало иммуносупрессивной терапии, когда развилась почечная недостаточность и имеются выраженные тубулоинтерстициальные изменения в ткани почки, малоэффективно. Кроме того, у больных с почечной недостаточностью выше риск осложнений иммуносупрессивной терапии
Иммуносупрессивная терапия не применяется у больных МН: со стабильным креатинином >3,5 мг/дл (>320 мкмоль/л) (или рСКФ <30 мл/мин/1,73 $м^2$) и уменьшением размеров почек по данным УЗИ (длина почки <8 см) или у пациентов с тяжелыми или потенциально жизнеугрожающими инфекциями (НГ)

Мезангиопролиферативный гломерулонефрит

МЗПГН - морфологический вариант иммунокомплексного гломерулонефри-та, характеризующийся пролиферацией мезангиальных клеток, расширением мезангия и отложением иммунных комплексов в мезангии и под эндотелием. В зависимости от класса преобладающих в клубочковых депозитах иммуноглобулинов выделяют несколько типов МЗПГН. Основное место среди них занимает МЗПГН с преимущественным отложением в клубочках IgA - IgA-нефропатия (синонимы - IgA-нефрит, болезнь Берже, синфарингитная гематурия), при котором в депозитах могут присутствовать также IgG, IgM и С3-фракция комплемента.

Таблица 5.11. Правила иммуносупрессивной терапии мембранозной нефропатии

Иммуносупрессивная терапия больных МН с НС
Инициальная иммуносупрессивная терапия. Для инициальной терапии МН рекомендуется 6-месячный курс с чередованием циклов ГК внутрь и в/в и алкилирующих препаратов (циклофосфамид или хлорамбуцил). При лечении МН алкилирующими цитостатиками в сочетании с ГК у 60% больных удается достичь полной ремиссии, что в 1,5-2 раза превышает таковую при лечении ингибиторами кальцинейрина с ГК
Так как циклофосфамид эквивалентен по эффективности хлорамбуцилу, но имеет меньше побочных реакций, то для инициальной терапии предпочтительнее циклофосфамид
Дозу циклофосфамида и хлорамбуцила модифицируют в соответствии с возрастом больного и рСКФ
Схема Понтичелли: *Месяц 1: в/в метилпреднизолон (1 г) 3 р/день затем внутрь метилпреднизолон (0,5 мг/кг/сут) в течение 27 дней.* *Месяц 2: Циклофосфамид внутрь (2,0 мг/кг/сут) или хлорамбуцил внутрь (0,15-0,2 мг/кг/сут) 30 дней*.*

Месяц 3: повторить месяц 1. Месяц 4: повторить месяц 2. Месяц 5: повторить месяц 1. Месяц 6: повторить месяц 2
При быстром снижении функции почек (удвоение креатинина сыворотки в течение 1-2 мес наблюдения) при отсутствии массивной ПУ (>15 г/сут) показана повторная биопсия почки для уточнения причины нарастания (НГ)
Альтернативой преднизолону и алкилирующим агентам для инициальной терапии МН являются ингибиторы кальцинейрина (циклоспорин, такролимус)
Циклоспорин или такролимус рекомендуется использовать для инициальной терапии МН минимум 6 мес у больных с НС, отвечающим критериям проведения инициальной терапии (см. выше), которые имеют противопоказания к применению преднизолона/алкилирующих препаратов (тяжелый диабет, психические расстройства, остеопороз, нарушение репродуктивной функции) или отказываются от их циклического приема
Циклоспорин: 3,5-5,0 мг/кг/сут внутрь в 2 приема в равных дозах с интервалом 12 ч в комбинации с преднизолоном 0,15 мг/кг/сут в течение 6 мес. *Такролимус: 0,05-0,075 мг/кг/сут в 2 приема в равных дозах с интервалом 12 ч без преднизолона* *в течение 6-12 мес*
Терапию данными препаратами начинать с наименьшей рекомендованной дозы и повышать ее постепенно во избежание острой нефротоксичности. Необходимо регулярно мониторировать концентрацию препаратов в крови в период инициальной терапии, а также при выявлении необъяснимого повышения креатинина крови (>20%) в любом периоде лечения
У пациентов, которые не достигли полной или частичной ремиссии в течение 6 мес, предлагается отменять ингибиторы кальцинейрина
Предлагается снижать дозу ингибиторов кальцинейрина с интервалами 4-8 нед до 50% начальной дозы, если ремиссия сохраняется, нет признаков токсичности, и продолжать такое лечение как минимум 12 мес
Для инициальной терапии при идиопатической МН не рекомендуется монотерапия ГК
Для инициальной терапии МН предлагается не применять: препараты микофеноловой кислоты; ритуксимаб

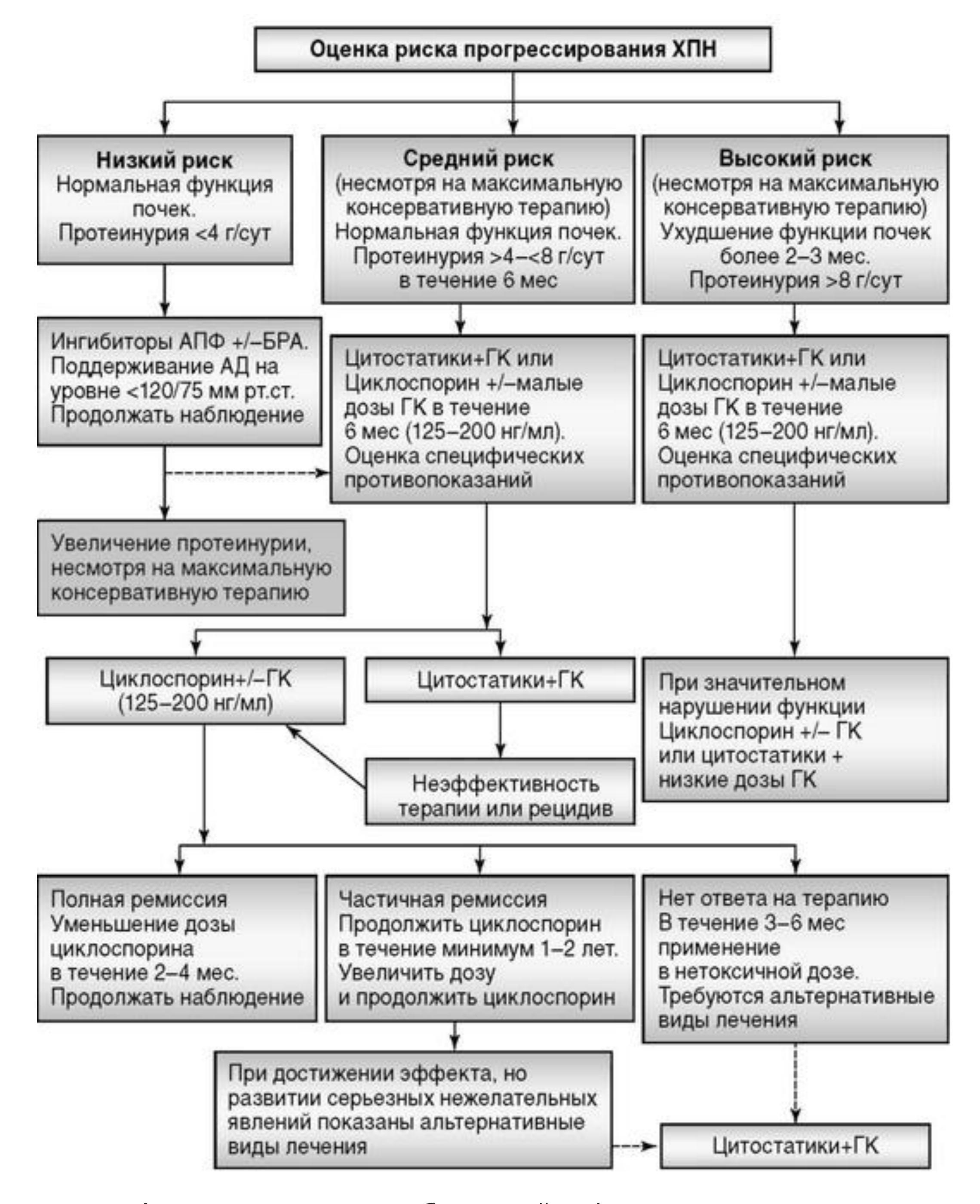


Рис. 5.5. Алгоритм лечения мембранозной нефропатии

Эпидемиология

Таблица 5.12. Эпидемиологические данные о мезангиопролиферативном гломерулонефрите

• IgA-нефропатия - наиболее частый вариант первичного гломерулонефрита в мире, однако ее распространенность варьирует в зависимости от географического региона, составляя, по данным морфологических регистров, от 10-20% в США и Европе до 40-45% - в странах Азии. Истинная распространенность IgA-нефропатии выше, так как, с одной стороны, не всем пациентам с характерной клинической картиной IgA-нефропатии выполняют биопсию почки, с другой - признаки IgA-нефропатии обнаруживают в биоптатах почек у лиц без признаков почечного заболевания
• IgA-нефропатия чаще развивается у представителей азиатской и европеоидной расы, афроамериканцы заболевают реже
• IgA-нефропатия может начинаться в любом возрасте, пик заболеваемости приходится на второе и третье десятилетия жизни

• Мужчины заболевают в среднем в 2 раза чаще, чем женщины
• IgA-нефропатия в 35-50% случаев рецидивирует в трансплантате; выживаемость трансплантата выше, чем при других болезнях почек

Этиология и патогенез

МЗПГН разделяют в зависимости от типа иммуноглобулина, преобладающего в составе депозитов, откладывающихся в почечных клубочках:
■ с преимущественным отложением IgA (IgA-МЗПГН, IgA-нефропатия);

■ с преимущественным отложением IgM (IgM-МЗПГН, IgM-нефропатия);

■ МЗПГН с IgG-депозитами или без них («иммунонегативный» МЗПГН). Также можно классифицировать:

■ на первичную (идиопатическую) IgA-нефропатию;

■ вторичную IgA-нефропатию. Развивается в результате специфического поражения клубочков иммунными комплексами, содержащими IgA1, при заболеваниях печени, кишечника, кожи, инфекциях, аутоиммунных заболеваниях, злокачественных новообразованиях (в том числе лимфомах).

Механизм развития - иммуноком-плексный.

Основное значение имеют изменения структуры молекулы IgA (аномальные процессы гликозилирования и полимеризации) и, как следствие, нарушения ее взаимодействия с белками матрик-са, рецепторами к IgA на мезангиаль-ных клетках, лейкоцитах и гепатоцитах, с компонентами системы комплемента, приводящие к депонированию полимерного IgAl в мезангии и запуску синтеза различных цитокинов и факторов роста клетками почек и циркулирующими клетками с развитием морфологических изменений.

Предрасположенность к IgA-нефро-патии может быть обусловлена носи-тельством определенных локусов системы. Идентифицированы локусы 6q22- 23 (IGAN1), 4q26-31 (IGAN2) и 17q12- 22 (IGAN3).

Уточняется роль других возможных генов-кандидатов.

Провоцирующими факторами являются инфекции верхних ДП и НДП, острые инфекционные или вирусные гастроэнтериты, другие инфекции, вакцинация, ультрафиолетовое облучение.

Клиническая картина

Клиническая картина IgA-нефропатии разнообразна: проявления варьируют от изолированной бессимптомной микрогематурии до быстропрогрессирующего гломерулонефрита (табл. 5.13, 5.14).

Диагностика

IgA-нефропатию можно заподозрить на основании характерной клинической картины (наличие эпизодов «синфарингит-ной» гематурии и/или персистирующей микрогематурии в сочетании с ПУ различной степени выраженности и повышенным уровнем IgA в крови).

Таблица 5.13. Клинические проявления IgA-нефропатии

• Гематурия - разной степени выраженности (микрогематурия, в 40-50% случаев макрогематурия), иногда в сочетании с ПУ, при фазово-контрастной микроскопии осадка мочи - дисморфные эритроциты
• ПУ - обычно небольшая (<1 г/сут), изолированной бывает редко. Возможно развитие выраженной ПУ с формированием НС на разных стадиях болезни: как в дебюте, так и на далеко зашедшей стадии
• АГ чаще наблюдается либо в сочетании с острой почечной недостаточностью (в дебюте или при обострении), либо при длительном существовании болезни

• Острая почечная недостаточность (в сочетании с олигурией, отеками и АГ) может возникнуть на любой стадии IgA-нефропатии (как в дебюте, так и при ХПН), в результате тяжелого острого иммунного повреждения с развитием некротизирующего гломерулонефрита с полулуниями или преходящей окклюзии канальцев эритроцитами
• ХПН развивается не у всех больных IgA-нефропатией и обычно прогрессирует медленно
• При вторичной форме IgA-нефропатии на момент биопсии, как правило, уже имеются клинические и лабораторные признаки основного заболевания
• Повышение уровня IgA (в основном полимерных форм) в сыворотке крови, обнаруживаемое у 35-60% больных, не коррелирует с тяжестью болезни

Подтверждением диагноза IgA-нефро-патии служит выявление специфических изменений при морфологическом исследовании ткани почки.

Диагноз первичной IgA-нефропатии должен базироваться на исключении вторичного характера заболевания.

Лечение

Специфического (этиологического) лечения первичной IgA-нефропатии в настоящее время не существует, основная цель терапии - отсрочить начало заместительной почечной терапии. Современная тактика лечения больных IgA-нефропатией основывается на стратификации рисков (табл. 5.15).

Отбор больных в группы терапии осуществляется в соответствии с выявленным риском прогрессирования почечной недостаточности.

Отбор пациентов в группы терапии происходит следующим образом.

■ Больным с изолированной гематурией, а также с сочетанием гематурии с минимальной ПУ (<0,5 г/сут), нормальной СКФ и отсутствием АГ лечение не показано. Эти пациенты должны находиться под наблюдением нефролога и раз в 6-12 мес проходить обследование (оценка ПУ, уровня креатинина/СКФ, АД) для своевременного выявления показаний к началу терапии.

■ При персистировании ПУ >0,5 г/сут показана нефропротективная терапия. Возможно присоединение рыбьего жира.

■ При ПУ нефротического уровня или персистировании ПУ >1 г/сут (несмотря на терапию ИАПФ/БРА в течение 3-6 мес и адекватный контроль АД) и СКФ >50 мл/мин/1,73 $м^2$ показана им-муносупрессивная терапия (табл. 5.16, рис. 5.6).

Мембранопролиферативный гломерулонефрит

Мембранопролиферативный гломеру-лонефрит (МБПГН) - это генерический термин («морфологический синдром»), объединяющий группу гломерулопатий, имеющих сходную морфологическую картину при световой микроскопии био-птатов, но различающихся по этиологии, патогенезу, иммуногистохимиче-ским и ультраструктурным (электронная микроскопия) изменениям почечной паренхимы. Синонимами термина МБПГН являются мезангиокапиллярный гломерулонефрит, а в отечественной литературе - мембра-нознопролиферативный гломерулонеф-рит.

Таблица 5.14. Морфологические критерии IgA-нефропатии

• Световая микроскопия. Спектр морфологических изменений широкий и варьирует, в том числе, в биоптатах отдельного пациента: характерны очаговая или диффузная мезангиальная пролиферация с расширением внеклеточного матрикса; возможна различной степени выраженности интра- или экстракапиллярная пролиферация; возможны сегментарный некроз капилляров клубочка и образование полулуний; на поздних стадиях болезни отмечаются интерстициальный фиброз, ангиосклероз, атрофия

канальцев
• Иммунофлуоресцентное исследование - основа диагностики IgA-нефропатии. Констатируют наличие депозитов IgA (часто в сочетании с депозитами IgM и/или IgG) в мезангии и в капиллярных стенках клубочков. По данным различных центров, частота выявления изолированных депозитов IgA колеблется от 0 до 85%. Почти всегда обнаруживают депозиты С3, реже С4; наличие депозитов C1q не характерно
• Электронная микроскопия. Характерны отложения электронно-плотного материала в мезангии, реже субэндотелиально или субэпителиально, соответствующие иммунным комплексам, определяемым при иммунофлуорес-центной микроскопии

Таблица 5.15. Стратификация риска прогрессирования IgA-нефропатии

У пациентов с IgA-нефропатией при отсутствии или невысоком (<0,5 г/с) уровне ПУ риск прогрессирования заболевания невелик
Наличие персистирующей ПУ >1 г/с увеличивает риск прогрессирования IgA-нефропатии независимо от других факторов риска
Наибольший риск прогрессирования почечной недостаточности наблюдается при ПУ >3 г/с, повышении уровня сывороточного креатинина ≥150 мкмоль/л, наличии АГ или их сочетании
Тяжесть морфологических изменений является предиктором худшего прогноза

Таблица 5.16. Нефропротективная терапия

Предлагается лечение ИАПФ или БРА при ПУ от 0,5 до 1 г/сут (у детей от 0,5 до 1 г/сут/1,73 $м^2$)
Рекомендуется длительное лечение ИАПФ или БРА при ПУ >1 г/сут с повышением дозы препаратов в зависимости от АД
При IgA-нефропатии целевым следует считать АД <130/80 мм рт.ст. для пациентов с ПУ <1 г/сут и аД <125/75 мм рт.ст. при ПУ >1 г/сут
Предлагается повышение дозы ИАПФ и БРА до максимально переносимых с тем, чтобы достичь ПУ<1 г/сут
При персистировании ПУ 1 г/сут, несмотря на 3-6-месячную терапию ИАПФ или БРА и адекватный контроль АД, предлагается использование рыбьего жира
У пациентов с IgA-нефропатией и дислипидемией целесообразна коррекция липидных нарушений согласно соответствующим рекомендациям для больных ХБП

Эпидемиология

Сохранились прежние представления о клиническом подразделении МБПГН на идиопатическую (с неизвестной этиологией) и вторичные формы, причем последние являются преобладающими. В связи с этим данные прошлых лет о распространенности МБПГН в популяции следует воспринимать с осторожностью.

По данным крупных морфологических регистров, в странах Западной Европы распространенность МБПГН варьирует от 4,6% до 11,3%, а в США не превышает 1,2%, составляя примерно 1-6 чел на 1 млн населения. Напротив, в странах Восточной

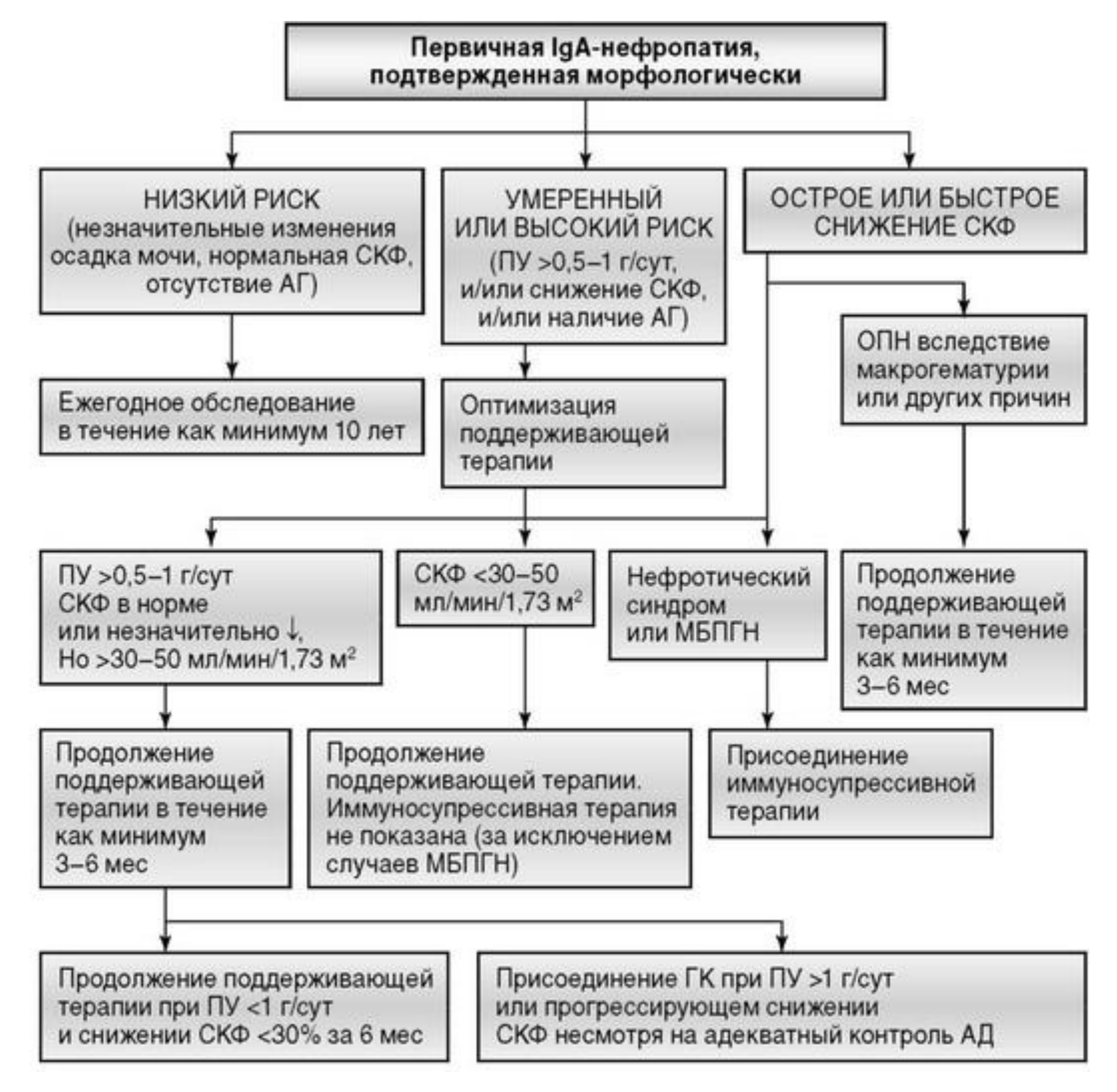


Рис. 5.6. Алгоритм лечения IgA-нефропатии

Европы, Африки и Азии распространенность МБПГН, по некоторым данным, достигает 30%, что связывают с большей распространенностью инфекций, прежде всего, вирусных гепатитов В и С.

Этиология

Причиной развития МБПГН могут стать: иммунокомплексные состояния, аутоиммунные заболевания, хронические инфекции, тромботические микроангиопатии, злокачественные новообразования и т.д.

Патогенез

Тип I мембранопролиферативного гло-мерулонефрита (с субэндотелиальными отложениями)

I тип МБПГН обусловливается имму-нокомплексным повреждением; он также называется мезангиокапиллярным гло-мерулонефритом с субэндотелиальными отложениями. Этот тип развивается при различных состояниях - инфекциях, опухолях, системных заболеваниях соединительной ткани, дефиците комплемента, реакциях на лекарства и генетических нарушениях. Однако у большинства больных не удается выяснить причину заболевания. Заболевание проявляется НС, однако иногда развивается и гематурия. У 2/3 пациентов определяется гипокомлементемия. ХПН развивается в течение 10 лет и более.

Тип II мембранопролиферативного гломерулонефрита («болезнь плотных отложений»)

Патогенез II типа МБПГН, несмотря на то, что он еще не полностью раскрыт, связан с активацией комплемента по альтернативному пути без участия иммунных комплексов. Он часто развивается при различных инфекциях, однако отсутствие иммунных комплексов в электронно-плотных отложениях исключает участие в развивающемся процессе иммунных комплексов. Поэтому иногда используется альтернативное название - болезнь плотных отложений.

Тип III

Признаки активации классического пути минимальны, и циркулирующие иммунные комплексы, по-видимому, не играют роли в генезе этого варианта.

Предполагается, что изменения в стенке капилляра являются первичным событием, приводящим к активации пути комплемента. Эта гипотеза подтверждается отложением компонентов C3Bb2, Bb-конвертазы в базальной мембране. Отложения комплекса конвертазы и мембраны могут лизиро-вать базальную мембрану и стимулировать образование новой мембраны.

Клиническая картина

Таблица 5.17. Клинические проявления мембранопролиферативного гломерулонефрита

Бессимптомная ПУ и гематурия выявляются при обычном анализе мочи (23-30%), что побуждает к дальнейшим исследованиям
НС (42-67%): периорбитальный или зависимый отек может развиться у пациентов с нефритическими или нефротическими проявлениями; у некоторых пациентов вплоть до анасарки
Острый нефритический синдром (16-30%): у пациентов с острыми нефритическими проявлениями может развиться снижение выделения мочи (олигурия)
Периодические эпизоды макрогематурии (10-20%): у пациентов могут быть эпизоды макрогематурии, аналогичные тем, которые наблюдаются при нефропатии IgA - эти эпизоды обычно связаны с инфекциями верхних ДП
Азотемия: у пациентов может развиться острое повреждение почек с острым нефритическим синдромом, который обычно коррелирует с серповидной трансформацией в гистологии; у других пациентов может быть прогрессирующая ХПН

Диагностика

Для диагностики МБПГН в соответствии с мировыми стандартами необходимо сочетание нескольких методов морфологического исследования прижизненных биоптатов почечной ткани, а именно: световой микроскопии, иммуноморфологии, ультраструктурного анализа (трансмиссионной электронной микроскопии).

На основании данных ультраструктурного анализа (электронной микроскопии) следует различать: МБПГН I типа, болезнь плотных депозитов и МБПГН III типа.

Результатом морфологической дифференциальной диагностики должно стать установление следующих патогенетических вариантов МБПГН: Ig-позитивный, C3-позитивный МБПГН I или III типов, Ig-негативный, C3-позитивный МБПГН I или III типов и болезнь плотных депозитов, Ig- и C3-негативный МБПГН.

■ При проведении иммуноморфологиче-ского исследования необходимо считать диагностически значимой интенсивность отложения продукта реакции на IgA, IgM, IgG в структурах гломе-рул ≥2+ как при флуоресцентной, так и при светооптической (в проходящем свете) микроскопиях (Ig-позитивный вариант МБПГН). Остальные варианты интенсивности отложения продукта реакции на иммуноглобулины (менее 2+) следует считать негативными (Ig-негативный вариант МБПГН).

■ При проведении иммуноморфологиче-ского исследования необходимо считать диагностически значимой интенсивность отложения продукта реакции на C3-фракцию комплемента в структурах гломерул ≥2+ как при флуоресцентной, так и при

светооптической (в проходящем свете) микроскопиях (С3-позитивный вариант МБПГН). Остальные варианты интенсивности отложения продукта реакции на иммуноглобулины (менее 2+) следует считать негативными (С3-негативный вариант МБПГН). ■ При отсутствии возможности проведения ультраструктурного анализа (электронной микроскопии) морфологический диагноз должен быть сформулирован на основании данных световой микроскопии и иммуноморфологии.

Лечение

При решении вопроса о характере патогенетической терапии идиопатического МБПГН необходимо принимать во внимание ведущий клинический синдром и данные морфологического исследования биоптатов почки. Иммуносупрессив-ная терапия при идиопатическом МБПГН показана только в случаях с НС, при медленно прогрессирующем, но неуклонном падении функции почек, несмотря на проводимую нефропротективную терапию, или при быстропрогрессирующем нефритическом синдроме. Наиболее оптимальной схемой иммуносупрессивной терапии идиопатического МБПГН при НС или при медленно прогрессирующем падении функции почек является применение циклофосфамида (2-2,5 мг/кг/сут) или микофенолата мофетила (1,5-2 г/сут) в сочетании с преднизолоном (40 мг/сут) по альтернирующей схеме. Продолжительность терапии должна составлять не менее 6 мес. При идиопатическом МБПГН с быстропрогрессирующим нефритическим синдромом показан плазмаферез (по 3 л плазмы за сеанс 3 раза в неделю), пульс-терапия метилпреднизолоном (0,51,0 г/сут 3 дня) и далее поддерживающая иммуносупрессивная терапия по схеме.

Литература

1. Добронравов В.А., Смирнов А.В. Этиология и клинико-морфологическая презентация мембранопролиферативного гло-мерулонефрита в российской популяции // Нефрология. 2018. Т. 22, № 4. С. 9-17. https://doi.org/10.24884/1561-6274-2018-22-4-9-17

2. Клинические рекомендации по диагностике и лечению мембранозной нефропатии. Общероссийская общественная организация «Научное общество нефрологов России» (НОНР). Утверждено на заседании Президиума Правления НОНР. 2014 г.

3. Клинические рекомендации по диагностике и лечению фокально-сегментарного гломерулосклероза. Общероссийская общественная организация «Научное общество нефрологов России» (НОНР). Утверждено на заседании Президиума Правления НОНР. 2014 г.

4. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и прогнозу болезни минимальных изменений у взрослых. Общероссийская общественная организация «Научное общество нефрологов России» (НОНР). Утверждено на заседании Президиума Правления НОНР. 2014 г.

5. Клинические рекомендации по диагностике, лечению и прогнозу мембрано-пролиферативного гломерулонефрита. Общероссийская общественная организация «Научное общество нефрологов России» (НОНР). Утверждено на заседании Президиума Правления НОНР. 2014 г.

6. Клинические рекомендации по диагностике и лечению мезангиопролифера-тивного гломерулонефрита. Общероссийская общественная организация «Научное общество нефрологов России» (НОНР). Утверждено на заседании Президиума Правления НОНР. 2014 г.

7. Мембранопролиферативный гломеруло-нефрит/Membranoproliferative Glomerulonephritis/Pranay Kathuria, MD/2016/ https://emedicine.medscape. com/article/240056-overview

8. Тареева И.Е. Гломерулонефриты: клиника, лечение // РМЖ. 2000. № 3. С. 121.

9. Moro O.S. Хронический гломерулонеф-рит // Chronic Glomerulonephritis. 01.02.2017. https://emedicine.medscape. com/article/239392-overview

Мочекаменная болезнь

Мочекаменная болезнь (МКБ; уролитиаз) - это хроническое системное заболевание, являющееся следствием метаболических нарушений и/или влияния факторов внешней среды, связанное с образованием камней (конкрементов) в почках и/или других органах мочевыделительной системы. МКБ могут страдать люди всех возрастных групп - от новорожденных до пожилых.

Эпидемиология

Заболеваемость уролитиазом колеблется от 1 до 20%, выше среди мужчин, чем среди женщин (соотношение около 3:1) и наиболее часто проявляется в возрасте 40-50 лет. Однако в последние десятилетия это соотношение имеет обратную тенденцию, так, по данным Stamatelou et al., на основании регистра NHANES (National Health and Nutrition Examination Survey), эта пропорция составила 1,75:1. Рецидивирование МКБ отмечается в 30-50% случаев в течение 5-10 лет после первого эпизода.

Этиология

Основная причина образования почечных камней - нарушение обмена веществ, особенно изменение водно-солевого и химического состава крови. Кроме наследственной предрасположенности, к факторам риска МКБ относятся особенности питания.

Существует также проблема так называемых «вторичных» камней. Они образуются на фоне нарушения оттока мочи, вследствие чего кристаллы солей, находящихся в растворенном виде в высокой концентрации, выпадают в виде осадка (кристаллизационная теория камнеобразования). Большое значение имеют качество и химический состав питьевой воды.

Факторами развития МКБ также являются малоподвижный образ жизни, недостаток в пище витаминов А и группы В, применение некоторых лекарств (сульфаниламиды, избыточное употребление аскорбиновой кислоты), а также длительная иммобилизация пациента (последствия травм, переломов и т. д.). Кроме того, это хронические заболевания ЖКТ (гастрит, колит, ЯБ и др.) и органов мочеполовой системы (пиелонефрит, простатит, аденома предстательной железы, цистит и др.); нарушения функции околощитовидных желез;
остеомиелит, остеопороз, другие заболевания костей или травмы; постоянное употребление продуктов, повышающих кислотность мочи (острое, кислое, соленое); употребление жесткой воды с высоким содержанием солей.

Конкременты можно классифицировать по следующим критериям: размер, локализация, рентгенологические характеристики, этиология, минералогический состав и степень риска повторного кам-необразования. Как правило, размер конкремента обозначается в миллиметрах, с указанием 1 или 2 измерений. Также конкременты можно подразделить

на группы размером <5, 5-10, 10-20 и >20 мм. Конкременты можно классифицировать в зависимости от их расположения в анатомических структурах мочевых путей: в верхней, средней или нижней чашечке, в лоханке, в верхнем, среднем или дистальном отделах мочеточника и в мочевом пузыре, а также в соответствии с их изображением на обзорном снимке органов мочевой системы, которое зависит от их минералогического состава. При проведении бесконтрастной КТ для классификации можно использовать шкалу единиц Хаунсфилда (HU), поскольку КТ предоставляет информацию о плотности конкремента и его структуре (твердости). Эта информация непосредственно влияет на выбор тактики лечения.

Таблица 5.18. Этиологические факторы камнеобразования

Метаболические	Инфекционные камни	Генетически обусловленные камни	Вызванные приемом ЛС
Кальция оксалат	Магнезия, аммония фосфат	Цистин	Аллопуринол
Кальция фосфат	Карбонат апатит	Ксантин	Цефтриаксон
Мочевая кислота	Урат аммония	2,8-Дигидроксиаденин	Фторхинолоны
			Эфедрин Триамтерен
			Индинавир

Таблица 5.19. Классификация камней по химическому составу и частота встречаемости

Химический состав	Название минерала	Частота встречаемости, %
Кальция оксалат моногидрат	Вевеллит	60-70
Кальция оксалат дигидрат	Ведделлит	10-15
Мочевая кислота	Урицит	10
Дигидрат мочевой кислоты	Урицит	2-5
Урат аммония		0,5-1
Карбонат апатит	Далит	5
Кальция гидрогенфосфат	Брушит	1
Магния аммония фосфат	Струвит	5-10
Цистин	Цистин	0,5

Таблица 5.20. Рентгенологическая характеристика

Рентгеноконтрастные	Слабо рентгеноконтрастные	Рентгенонеконтрастные
Кальция оксалат моногидрат	Магния аммоний фосфат	Мочевая кислота
Кальция оксалат дигидрат	Апатит	Урат аммония
Кальция фосфат	Цистин	Ксантин
		2,8-Дигидроксиаденин
		Лекарственные камни

Таблица 5.21. Группы повышенного риска камнеобразования

Общие факторы
Развитие МКБ в раннем возрасте (особенно у детей и подростков)
Семейный анамнез МКБ
Брушит в составе конкрементов (гидрогенфосфат кальция; CaHPO ?4 2H_2O)
Мочевая кислота и урат в составе конкрементов
Инфекционные конкременты
Единственная почка (сама по себе единственная почка не обладает повышенным риском повторного камнеобразования, однако при этом профилактика возможного рецидива имеет большее значение)
Заболевания, связанные с развитием МКБ
Гиперпаратиреоидизм
Нефрокальциноз
Заболевания и патологии ЖКТ (еюноилеальный обходной анастомоз, резекция кишечника, болезнь Крона, мальабсорбция)
Саркоидоз
Генетические причины МКБ
Цистинурия (типы А, В, АВ)
Первичная гипероксалурия (ПГ)
Почечный канальцевый ацидоз 1-го типа
2,8-дигидроксиаденин

Ксантинурия
Синдром Леша-Нихена
Муковисцидоз
Лекарственные препараты, способствующие камнеобразованию
Анатомические и уродинамические нарушения, способствующие камнеобразованию
Медуллярная губчатая почка (тубулярная эктазия)
Обструкция лоханочно-мочеточникового сегмента
Дивертикул чашечки, киста чашечки
Стриктура мочеточника
Пузырно-мочеточниково-почечный рефлюкс
Подковообразная почка
Уретероцеле
Отведение мочи (кишечные пластики) (в связи с кишечной гипероксалурией)
Нейрогенная дисфункция мочевого пузыря

Клиническая картина

Клиническая картина при МКБ зависит от степени и уровня обструкции мочевых путей камнем, а также наличия или отсутствия воспаления мочевыводящих путей. При камнях почек и мочеточника, не вызывающих обструкцию верхних мочевыводящих путей (ВМП), болезнь может протекать бессимптомно. Основным клиническим проявлением МКБ вне синдрома почечной колики являются: боль в поясничной области на стороне локализации камня, микро- и макрогематурия, периодически лихорадка с ознобом, а также учащенное мочеиспускание при локализации камня в нижней трети мочеточника.

Диагностика

Жалобы и анамнез

Жалобы при МКБ зависят от локализации конкремента. Основными жалобами при камнях почек являются умеренные боли в поясничной области и гематурия, также возможно бессимптомное течение. При камнях мочеточников к вышеуказанным жалобам возможно добавление учащенных позывов к мочеиспусканию, тошноты, рвоты и иногда лихорадки, однако возможно и бессимптомное течение.

При сборе анамнеза рекомендуется у пациентов с подозрением на МКБ детализировать наличие семейного анамнеза МКБ, приема лекарственных препаратов, способствующих развитию МКБ, ранее выполнявшихся операций как на органах мочевой системы, так и ЖКТ, включая бариатрические операции, воспалительных заболеваний мочевой системы, ЖКТ и эпизодов камневыделения в анамнезе.

Физикальное обследование

Рекомендуется в рамках физикально-го осмотра выполнять пациентам с МКБ пальпацию поясничной области и живота с целью выявления локализации боли и дифференциальной диагностики с заболеваниями органов брюшной полости.

Физикальный осмотр может выявить болезненность поясничной области, характерную для заболеваний почек, а также помогает провести дифференциальную диагностику с другими заболеваниями брюшной полости.

Лабораторная диагностика

Рекомендуется выполнение общего анализа крови пациентам с МКБ с целью определения наличия и выраженности воспалительной реакции. Результаты анализов позволяют судить о признаках воспаления (лейкоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, увеличение СОЭ).

Рекомендуется выполнение общего анализа мочи всем пациентам с МКБ с целью выявления лейкоцитурии и гематурии.

Рекомендуется выполнение биохимического анализа крови пациентам с МКБ с целью определения почечной функции, выявления факторов камнеобразования. Определение уровня креатинина, мочевой кислоты, ионизированного кальция и калия в крови позволяет судить о признаках, почечной недостаточности, степени электролитных расстройств, а также способствует выявлению факторов камнеобразования.

Рекомендуется проводить анализ химического состава камня при помощи достоверного метода (дифракции рентгеновских лучей или инфракрасной спектроскопии) всем пациентам с МКБ при первичной диагностике в случае самостоятельного отхождения камня или после его активного удаления с целью определения дальнейшей тактики диагностики и лечения и выбора оптимального метода метафи-лактики.

Повторный анализ камня необходим в следующих случаях:

■ рецидив конкремента, несмотря на проведенную лекарственную терапию;

■ ранний рецидив после удаления всех конкрементов;

■ поздний рецидив МКБ, так как химический состав камня может измениться.
Рекомендуется выполнять бактериологическое исследование мочи с определением чувствительности к антибиотикам всем пациентам с МКБ для исключения мочевой инфекции перед выполнением плановой операции с целью профилактики интра- и послеоперационных инфекционных осложнений.

Рекомендуется выполнять коагуло-грамму пациентам с МКБ при планировании оперативного вмешательства с целью определения рисков развития кровотечения и профилактики геморрагических осложнений.

Инструментальная диагностика

Рекомендуется выполнение спиральной КТ брюшной полости и малого таза без внутривенного контрастного усиления пациентам с камнями почек и мочеточника при планировании консервативного или оперативного лечения, с целью визуализации конкрементов мочевых путей, определения их локализации, размеров, плотности и количества. Наиболее информативным и чувствительным методом при МКБ является нативная (без контрастного усиления) спиральная КТ - чувствительность метода составляет 96%, специфичность до 100%. Она дает возможность определить количество, размер, локализацию, структуру и плотность камня, тогда как знание последней позволяет предсказать эффективность дистанционной литотрипсии (ДЛТ). Спиральная КТ позволяет определить расстояние от кожи до камня и получить информацию об окружающей анатомии, что увеличивает эффективность активного удаления камней почки и снижает риск интраоперационных осложнений. Нативная спиральная КТ может выявить ксантиновые и уратные камни, которые не видны при обзорной урографии. Единственный тип камней, не определяющийся на спиральной КТ, это индинавировые камни. При диагностике конкрементов мочевыводящих путей бесконтрастная спиральная КТ обладает более высокой чувствительностью и специфичностью по сравнению с экскреторной урографией и УЗИ.

Рекомендуется выполнение УЗИ и/или обзорной урографии пациентам с МКБ в качестве метода диагностического контроля отхождения резидуальных конкрементов в послеоперационном периоде.

Лечение

В первую очередь при лечении МКБ необходимо снять приступ почечной колики. Следующие этапы лечения: удаление камня, лечение инфекции и предупреждение повторного образования камней.

В настоящее время лечение МКБ включает в себя консервативный и оперативный методы.

Консервативное лечение вполне эффективно, если почечные камни небольшого размера (до 3-5 мм). Назначаются специфические препараты, диета и питьевой режим. В случае начавшегося воспалительного процесса проводят антибактериальную терапию. Назначают систематический прием спазмолитиков и растительных мочегонных препаратов.

Оперативное лечение проводится строго по показаниям и в случаях неэффективности консервативной терапии.

Диета при мочекаменной болезни

Диета играет чрезвычайно важную роль при лечении МКБ. Ее подбор должен проводиться врачом в зависимости от химического состава камней. Из рациона пациента исключаются продукты, провоцирующие рост и образование новых отложений, или их употребление ограничивается (табл. 5.22). Соблюдение диеты помогает снизить концентрацию камне-образующих веществ, что способствует остановке роста и размягчению камней, а также их выходу.

Таблица 5.22. Особенности диеты при камнеобразовании

	Диета при камнях с высоким содержанием уратов	Диета при фосфатных камнях	Диета при камнях с высоким содержанием оксалатов	Диета при камнях с высоким содержанием карбонатов
Цель диеты	Снизить в организме уровень мочевой кислоты и ее солей	Нормализовать кислотный баланс и тем самым прекратить появление кальциевых солей	Уменьшить употребление в пищу продуктов, содержащих щавелевую кислоту	Контроль щелочного баланса. Диета должна повышать кислотный уровень мочи, для того чтобы снизить риск возникновения новых и увеличения старых карбонатных камней
	Диета при камнях с высоким содержанием уратов	Диета при фосфатных камнях	Диета при камнях с высоким содержанием оксалатов	Диета при камнях с высоким содержанием карбонатов
Особенности диеты	Количество приемов пищи в день - 5-6 с равнозначным перерывом: исключение продуктов питания с высоким содержанием пуринов (специфического белка); поддержание нормального содержания в пище белков, жиров, углеводов; употребление продуктов с достаточным	• Увеличение употребления в пищу продуктов, содержащих витамин А и кальций. • Отказ от употребления соли. • Водная нагрузка - до 2,5 л/сут. • Повышение кислотности мочи	На протяжении применения данной диеты очень важно употреблять большое количество жидкости - около 2 л/ сут, не употреблять алкоголь и уменьшить количество сладостей. Большую пользу принесут дни разгрузки, на протяжении	Следует тщательно следить за количеством в пище тех продуктов, которые увеличивают щелочной баланс. Водная нагрузка - не менее 2 л/сут. Диета не должна быть слишком длительной - она не безвредна для организма

	содержанием щелочных радикалов(для повышения щелочного уровня)		которых разрешается только пить соки, есть овощи (разумеется, те которые не запрещены при данной диете) и яблоки	
Предпо-чтитель-ные продукты	Кисломолочные продукты (в том числе кефир и молоко), различные крупы (овес, гречка, пшено), фрукты (особенно сладкие), овощи (любые), натуральные соки (не промышленного производства, так как в последних могут содержаться консерванты и регуляторы вкуса), животные белки (яйца, нежирная рыба, нежирное мясо, курица), из сладкого лучше употреблять натуральный мед	Нежирные рыбные и мясные продукты (в том числе в вареном и даже жареном виде), макароны, супы (в том числе с крупами и бобами, бульон для такого супа должен быть не слишком жирным), кислые фрукты (особенно яблоки и смородина)	Яблоки, виноград, сливы и многие другие фрукты	С большим содержанием белка (рыба, мясо, курица), крупы (в первую очередь овсянка) и мучные изделия (к примеру, макароны)
Продукты, которых необходимо избегать	Жареные или копченые мясные продукты, грибы, острые приправы, продукты из какао-бобов (в том числе шоколад, какао), кофе, консервированная рыба. Во время лечения не рекомендуется употреблять алкоголь	Натуральные соки (фруктовые, овощные, ягодные), молочные продукты, фрукты и овощи с высоким содержанием щелочных элементов	Необходимо полностью исключить из рациона такие продукты, как щавель, ревень, все производные какао (особенно шоколад). Необходимо уменьшить употребление картофеля, моркови, помидоров, лука, свеклы, желатина	Необходимо исключить продукты питания, содержащие кальций, в том числе молоко, йогурты, творог, сыры и другие кисломолочные продукты
	Алкоголь не рекомендуется при любой диете. Рекомендуется ограничить до минимума потребление кофе и какао			

Консервативное лечение

Рекомендуется медикаментозная лито-кинетическая (камнеизгоняющая) терапия до 15 дней лекарственными препаратами фармакологической группы селективных α_1-адреноблокаторов пациентам с камнями мочеточника размерами от 5 до 10 мм в поперечном размере и отсутствием показаний к оперативному лечению, с целью ускорения отхождения конкремента.
Рекомендуется прекращение терапии селективными α_1-адреноблокаторами и дренирование ВМП при возникновении осложнений в виде развития инфекции мочевых путей (острый обструктивный пиелонефрит) и/или некупируемой почечной колики.

Рекомендуется проводить медикаментозную литокинетическую терапию не более 30 дней. В случае неотхождения камня в течение данного срока рекомендуется активное удаление камня мочеточника.

Рекомендуется прекращение медикаментозной литокинетической терапии и активное удаление камня при отсутствии положительной динамики миграции камня в течение 15 дней.

Медикаментозная литокинетическая терапия может применяться у информированных пациентов, когда активное удаление конкремента не показано. Данная терапия должна быть экстренно прекращена в случае развития осложнений (инфекция, некупируемая почечная колика, снижение функции почки).

Рекомендуется проведение перорально-го хемолиза препаратами, содержащими цитрат калия или бикарбонат натрия, из группы ЛС для лечения уролитиаза у пациентов с камнями, состоящими из мочевой кислоты, с целью их растворения.

Рекомендуется выполнение УЗИ и/или спиральной КТ без контраста пациентам с уратным нефролитиазом для контроля растворения камней через 15-30 дней.

Хирургическое лечение

Рекомендуется активное удаление камней пациентам, находящимся на перо-

ральном хемолизе, уратных камней при отсутствии положительной динамики в виде уменьшения размера конкремента через 30 дней проведения терапии.

Рекомендуется проведение хемолиза на фоне дренирования мочевых путей у пациентов с уратными камнями, вызывающими обструкцию ВМП, с целью профилактики инфекционных осложнений и почечной колики.

Хирургическое лечение при камнях мочеточника

Показания к оперативному вмешательству при камнях мочеточника:
■ низкая вероятность самостоятельного отхождения камней;

■ рецидивирующий либо некупируемый болевой синдром;

■ полная обструкция ВМП;

■ единственная почка;

■ билатеральная обструкция ВМП;

■ ХБП;

■ желание пациента. Противопоказания к плановому оперативному вмешательству при камнях мочеточника:

■ наличие признаков острой мочевой инфекции (повышение температуры тела, лейкоцитоз или лейкопения, сдвиг лейкоцитарной формулы, пиурия). Рекомендуется выполнение дренирования ВМП посредством установки моче-точникового стента или катетера либо чре-скожной нефростомии пациентам с МКБ и признаками острой мочевой инфекции на фоне обструкции мочеточника с целью предотвращения развития сепсиса и деструктивного пиелонефрита.

Рекомендуется ДЛТ и/или уретеро-реноскопия (УРС) в качестве метода лечения первой линии пациентам с камнями мочеточника при наличии показаний и отсутствии противопоказаний.

Рекомендуется выполнение антеградной перкутанной уретеролитотрипсии или лапароскопической уретеролитотомии в качестве альтернативных методов ДЛТ и УРС пациентам с крупными/средними (>1 см) и/или вколоченными камнями верхней трети мочеточника при наличии показаний и отсутствии противопоказаний.

Дистанционная ударно-волновая лито-трипсия при камнях мочеточника.

Не рекомендуется выполнение ДЛТ камней мочеточников пациентам с нарушениями свертываемости крови, получающим дезагреганты и/или антикоагулянты и пациентам с аневризмами крупных артерий.

Не рекомендуется рутинное стентиро-вание мочеточника перед выполнением ДЛТ пациентам с МКБ ввиду отсутствия убедительных данных об улучшении результатов лечения.

Не рекомендуется проводить рутинную антибиотикопрофилактику пациентам с отрицательным посевом мочи перед выполнением ДЛТ ввиду отсутствия убедительных данных о снижении частоты инфекционных осложнений.
Рекомендуется выполнять ДЛТ с частотой 1-1,5 Гц, начиная с минимального уровня энергии, постепенно повышая, а также использовать ультразвуковой гель для обеспечения однородности акустической среды между генератором акустических волн и телом пациента с МКБ с целью повышения эффективности дробления.

Уретероскопия с контактной литотрип-сией и литоэкстракцией при камнях мочеточника.

Рекомендуется использовать для удаления камней мочеточника у пациентов с МКБ полуригидные уретероскопы размером менее 8 Fr ввиду высокого профиля безопасности их использования.

Рекомендуется однократный прием антибактериального препарата перед выполнением УРС пациентам с МКБ с целью снижения частоты инфекционных осложнений.

Рекомендуется использование страховой струны-проводника во время выполнения УРС пациентам с МКБ в целях обеспечения безопасности и контроля ин-траоперационных осложнений.

Рекомендуется поддерживать низкое внутрилоханочное (<30 см H_2O) давление во время выполнения УРС пациентам с МКБ с целью обеспечения безопасности и профилактики инфекционных осложнений.

Рекомендуется использование антиретропульсивных приспособлений при выполнении УРС пациентам с камнями верхней трети мочеточника, которым планируется выполнение УРС, с целью предотвращения ретроградной миграции конкремента.

Рекомендуется у пациентов с камнями мочеточника для дезинтеграции конкрементов использовать гольмиевый и тулиевый волоконный лазер или пневматические литотрипторы.

Хирургическое лечение при камнях почек

Показания к оперативному вмешательству при камнях почек:

■ рост камня;

■ высокий риск камнеобразования;

■ обструкция ВМП камнем;

■ инфекционные осложнения, обусловленные камнем;

■ симптоматические камни (боль, гематурия);

■ камни размером >1,5 см;
■ камни <1,5 см, если наблюдение не является предпочтительной тактикой;

■ выбор пациента;

■ социальное положение пациента (профессия или путешествия). Противопоказания к оперативному вмешательству при камнях почек:

■ наличие признаков острой мочевой инфекции (повышение температуры тела, лейкоцитоз или лейкопения, сдвиг лейкоцитарной формулы, пиурия). Рекомендуются ДЛТ, перкутанная нефролитотомия (ПНЛ) и гибкая УРС в качестве методов лечения пациентов с камнями почек размером <2 см, расположенных в лоханке, верхних и средних группах чашечек. При камнях >2 см рекомендуется выполнение ПНЛ.

При крупных камнях (>20 мм) лечение следует начинать с ПНЛ, поскольку ДЛТ в таких случаях зачастую требует многократных сеансов и сопряжена с риском обструкции мочеточника (колика, «каменная дорожка»), что требует дополнительных вмешательств.

Рекомендуется выполнение ПНЛ или гибкой УРС для лечения пациентов с камнями нижней группы чашечек.

Перед выполнением гибкой УРС пациентам с камнями почек рекомендуется стентирование ВМП сроком на 5-14 дней с целью пассивной дилатации мочеточника и облегчения проведения вмешательства, повышения показателя полного удаления камней и снижения частоты осложнений.

Пациентам с камнями почек рекомендуется использование многоразовых и одноразовых гибких уретерореноскопов для выполнения гибкой УРС.

Не рекомендуется гибкая УРС в качестве метода лечения первой линии у пациентов с камнями почек >2 см в связи с высоким риском повторных вмешательств.

Рекомендуется при выполнении гибкой УРС использовать «страховую» струну-проводник с целью обеспечения безопасности уретероскопии.

Рекомендуется перед выполнением гибкой УРС устанавливать в мочеточник кожух с гидрофильным покрытием, обеспечивающий постоянный отток ирригационной жидкости с целью улучшения качества изображения и поддержания низкого внутрипочечного давления для профилактики инфекционных осложнений. Рекомендуется использовать ультразвуковые, пневматические или лазерные (гольмиевые и тулиевые волоконные) ли-тотрипторы для проведения контактной литотрипсии при ПНЛ. Лазерная лито-трипсия связана с более низким риском миграции камней, чем пневматическая литотрипсия.

Рекомендуется выполнять бездренажную ПНЛ при условии отсутствия интраоперационных осложнений и резидуаль-ных камней с целью сокращения времени пребывания больного в стационаре.

Рекомендуется антибактериальная терапия пациентам с камнями почек после выполнения ПНЛ с целью профилактики и терапии инфекционных осложнений.

Рекомендуется выполнение лапароскопической или открытой операции, если неоднократные эндоурологические операции (ПНЛ, гибкая УРС, ДЛТ) оказались неэффективными.

Литература

1. Клинические рекомендации «Мочекаменная болезнь». Российское общество урологов. 2019.

2. Мочекаменная болезнь / Пушкарь Д.Ю., Раснер П.И., Куприянов Ю.А., Мальцев Е.Г., Гуров Е.Ю., Умяров М.С., Сидо-ренков А.В. РМЖ №17 от 01.08.2014 http://www.rmj.ru/articles/urologiya/ mochekamennaya-bolezn/?print_page=Y#ixzz5xifHHyea

3. Turk C., Petrik A., Sarica K., Seitz C., Skolarikos A. et al. EAU Guidelines on Diagnosis and Conservative Management of Urolithiasis // Eur Urol. 2016. Vol. 69, N 3. P. 468-74. doi: 10.1016/ j.eururo.2015.07.040.

5. Turk C., Petrik A., Sarica K., Seitz C., Skolarikos A. Европейская ассоциация урологов. Мочекаменная болезнь.2011.

Хронический пиелонефрит

Хронический пиелонефрит - длительный ин-фекционно-воспалительный процесс в стенках лоханки, чашек, в строме и паренхиме почки, вызванный рецидивирующей или постоянной почечной инфекцией, пузырно-мочеточниковым рефлюксом или другими причинами обструкции мочевых путей. Хронический пиелонефрит может быть исходом острого пиелонефрита, однако в большинстве случаев возникает как относительно спокойно текущий процесс.

Эпидемиология

Хронический пиелонефрит - самое частое заболевание почек. Хронический пиелонефрит считают вторым по частоте заболеванием человека (после инфекций ДП). Заболеваемость - 18 случаев на 1000 человек. Женщины болеют в 2-5 раз чаще мужчин. Распространенность, по данным о причинах смерти, колеблется от 8 до 20%. Хронический пиелонефрит встречается чаще у младенцев и детей младшего возраста (младше 2 лет), чем у детей старшего возраста и взрослых.

Этиология и патогенез

Хронический пиелонефрит связан с прогрессирующим рубцеванием почек, которое может привести к терминальной стадии почечной недостаточности. Например, при рефлюксной нефропатии внутрипочечный рефлюкс инфицированной мочи может вызывать повреждение почек, которое заживает с образованием рубцов.

Факторы, которые могут влиять на патогенез хронического пиелонефрита, заключаются в следующем:

■ пол пациента;

■ сексуальная активность;

■ беременность, которая может привести к прогрес-сированию почечной травмы с потерей почечной функции;

■ генетические факторы;

■ факторы бактериальной вирулентности (табл. 5.23);

■ нейрогенная дисфункция мочевого пузыря.

В случаях с обструкцией почка может заполняться полостями абсцесса.

Таблица 5.23. Инфекции, вызывающие пиелонефрит

Неосложненный пиелонефрит	Осложненный пиелонефрит
Escherichia coli (75-95%)	Все, вызывающие неосложненный пиелонефрит
Staphylococcus saprophyticus (5-10%)	*P. aeruginosa* (синегнойные палочки)
Другие *Enterobacteriaceae* (кроме *E. coli)*	*Serratia spp.* and *Providencia spp.*
Proteus mirabilis	Стафилококки
Klebsiella pneumoniae	Грибки

Классификация

Первичный хронический пиелонефрит, развивающийся в интактной почке (без аномалий развития и диагностированных нарушений уродинамики ВМП).

Вторичный хронический пиелонефрит, возникающий на фоне заболеваний, нарушающих пассаж мочи:

■ аномалии развития почек и мочевыво-дящих путей;

■ МКБ;

■ стриктуры мочеточника различной этиологии;

■ болезнь Ормонда (ретроперитонеаль-ный фиброз);

■ пузырно-мочеточниковый рефлюкс и рефлюкс-нефропатия;

■ аденома и склероз простаты;

■ склероз шейки мочевого пузыря;
■ нейрогенный мочевой пузырь (особенно гипотоничного типа);

■ кисты и опухоли почки;

■ новообразования мочевыводящих путей;

■ злокачественные опухоли половых органов.

По локализации процесс может быть одноили двусторонним.

Выделяют фазы хронического пиелонефрита:

■ активного воспаления;

■ латентного воспаления;

■ ремиссии, или клинического выздоровления.

Клиническая картина

Течение и клиническая картина хронического пиелонефрита зависят от локализации воспалительного процесса (односторонний или двусторонний), распространенности патологического процесса, наличия или отсутствия факторов, нарушающих уродинамику, сопутствующих заболеваний. Хронический необструктив-ный пиелонефрит чаще всего характеризуется слабовыраженной клинической симптоматикой вследствие вялого (скрытого, латентного) течения заболевания. Диагностика в подобных случаях основана главным образом на результатах лабораторных, инструментальных методов исследования. Симптомы бактериального воспаления (лихорадка, боль в поясничной области, дизурия, пиурия) отмечают обычно при обострении хронического пиелонефрита.

У больных с латентно текущим пиелонефритом следует обращать внимание на неспецифические симптомы: общую слабость, утомляемость, снижение аппетита, похудание; возможны жалобы на полиурию, никтурию, жажду, периодически возникающие ГБ, незначительное повышение температуры, познабливание, дизурию, непостоянную ноющую или тянущую боль в поясничной области (табл. 5.24).

Часто единственные проявления заболевания - изменения в общем анализе мочи: бактериурия, лейкоцитурия. Скорость про-грессирования нарушения функции почек определяется активностью инфекции, ее вирулентностью, тяжестью гипертензии и другими факторами. Прогрессирующая АГ осложняет течение хронического пиелонефрита при сморщенной почке почти в 50% случаев, способствуя более быстрому прогрессированию за счет ангионеф-росклероза. При отсутствии

структурных аномалий и метаболических нарушений прогрессирование заболевания до терминальной стадии отмечают редко.

Таблица 5.24. Клинические проявления хронического пиелонефрита

• Боль в поясничной области (непостоянная, тупая, ноющего или тянущего характера)
• Непостоянное незначительное повышение температуры, чаще по вечерам
• АГ, не объяснимая другими причинами
• Сухость во рту, жажда, полиурия (обычно в поздних стадиях болезни)
• Преобладание ночного диуреза над дневным (никтурия)
• Ощущение слабости, снижение работоспособности, повышенная утомляемость, вялость

Диагностика

Физикальное обследование

При физикальном обследовании рекомендуется обратить внимание:

■ на болезненность при пальпации в области почки;

■ положительный симптом Пастернацкого с пораженной стороны;

■ наличие полиурии. Рекомендуются измерение АД, температуры тела. Особую склонность к АГ выявляют у больных вторичным хроническим пиелонефритом на фоне аномалий почек.

Лабораторная диагностика

Рекомендуется проводить стандартный алгоритм обследования, включающий общий анализ мочи, бактериологический анализ мочи, общий анализ крови, биохимический анализ крови. При лабораторном исследовании мочи выявляют лейкоцитурию (в большинстве случаев нейтрофильную) и бактериурию. Возможны ПУ (до 1 г/сут), микрогематурия, гипостенурия, щелочная реакция мочи. Бактериологический анализ мочи показан всем больным для выявления возбудителя заболевания и назначения адекватной антибактериальной терапии. При количественной оценке степени бактериурии значимым считают уровень 10^4×КОЕ/мл. В нестандартных случаях (при полиурии или иммуносупрессии) клинически значимой может быть меньшая степень бактериурии.

В общем анализе крови рекомендуется обращать внимание на гематологические признаки воспаления: нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево, повышенная СОЭ.

Биохимический анализ крови (показатели билирубина, мочевины, креатинина) позволяет уточнить функциональное состояние печени и почек.

Рекомендуется выполнять пробу Ребер-га при минимальном подозрении на ХПН.

Анализ на суточную ПУ и качественные исследования экскретируемых белков рекомендуется выполнять в спорных случаях для дифференциальной диагностики с первичными клубочковыми поражениями почек.

Инструментальная диагностика

Рекомендуется выполнение УЗИ органов мочевыделительной системы, позволяющее диагностировать отек паренхимы при обострении, а также уменьшение размеров почки, ее деформацию, повышенную эхогенность паренхимы (признаки нефросклероза) при длительно текущем пиелонефрите вне обострения. Расширение чашечно-лоханочной системы свидетельствует о нарушении пассажа мочи. Кроме того, допплерография позволяет уточнить степень нарушения кровотока. Дальнейшее обследование для уточнения диагноза хронического пиелонефрита в активной стадии индивидуально для каждого больного.

По данным экскреторной урографии при хроническом пиелонефрите рекомендуется выявлять специфические рентгенологические признаки. Однако основная цель ее выполнения - уточнение состояния мочевыводящих путей и диагностика нарушения пассажа мочи. Ранними рентгенологическими признаками хронического пиелонефрита являются снижение тонуса верхних мочевых путей, уплощенность и закругленность углов форниксов, сужение и вытянутость чашечек. В поздних стадиях отмечаются резкая деформация чашечек, их сближение, пиелоренальные рефлюксы, пиелоэктазия. Характерны симптом Ходсона и снижение ренально-кортикального индекса (выявление на экскреторных урограммах уменьшения толщины паренхимы почек на полюсах по сравнению с толщиной в среднем сегменте). В норме толщина паренхимы (расстояние от наружного контура почки до сосочков пирамид) составляет в среднем сегменте почки 2,5 см, на полюсах - 3-4 см.

При сохранении у пациента лихорадки через 72 ч от начала лечения рекомендуется выполнить дополнительные исследования, такие как спиральная КТ, экскреторная урография или нефросцинтиграфия.

Радиоизотопные методы исследования рекомендуется выполнять для решения вопроса о симметричности нефропатии и оценки функционального состояния почки. Для выявления пузырно-мочеточнико-вого рефлюкса и других изменений в нижних мочевыводящих путях рекомендуется выполнение микционной цистоуретрогра-фии и/или радиоизотопной ренографии.

КТ и МРТ рекомендуется выполнять для диагностики заболеваний, провоцирующих развитие пиелонефрита: МКБ (КТ, КТ с контрастированием), опухолей и аномалий развития почек и мочевыводящих путей (КТ с контрастированием, МРТ).

Биопсию почки рекомендуется выполнять для дифференциальной диагностики с другими диффузными поражениями почечной ткани, особенно при решении вопроса о необходимости проведения им-муносупрессивной терапии.

Лечение

Немедикаментозное лечение

При хроническом пиелонефрите рекомендуется поддерживать достаточный диурез. Объем выпиваемой жидкости должен составлять 2000-2500 мл/сут. Рекомендовано применение мочегонных сборов, витаминизированных отваров (морсов) с антисептическими свойствами (клюква, брусника, шиповник).

Вне обострения рекомендуется санаторно-курортное лечение.

Больным хроническим пиелонефритом, осложненным АГ при отсутствии полиурии и потери электролитов, рекомендовано ограничение потребления поваренной соли (5-6 г/сут) и жидкости (до 1000 мл/сут).

Медикаментозное лечение

Лечение антибактериальными препаратами при хроническом пиелонефрите рекомендуется проводить после выполнения бактериологического анализа мочи с идентификацией возбудителя и определением его чувствительности к антибиотикам.

Комментарии: в лечении хронического пиелонефрита ведущее значение имеет антибактериальная терапия. Это заболевание способны вызывать многие виды микроорганизмов, против которых может быть применен любой из имеющихся в настоящее время антибактериальных препаратов.

Гипотензивную терапию при хроническом пиелонефрите рекомендуется проводить по обычным схемам. Однако необходимо отметить, что АГ в большинстве случаев связана с повышением уровня ренина крови, поэтому базовыми препаратами считают

ИАПФ. В случае их непереносимости (в основном из-за кашля) препаратами выбора будут APAII.
Дозы ЛС таким пациентам в связи с частым нефросклерозом (возможно, двусторонним) обязательно подбирают с учетом пробы Реберга.

При обострении/рецидивировании пиелонефрита назначение АБТ рекомендуется только после устранения нарушений пассажа мочи и должно сопровождаться эрадикацией корригируемых факторов риска, при возможности удалением или сменой ранее установленных дренажей.

При рецидивировании острого неослож-ненного пиелонефрита легкой и средней степени тяжести рекомендуется назначение пероральной терапии в течение 10-14 дней (табл. 5.25).

Таблица 5.25. Антибактериальная терапия

Антибиотики	Ежедневная доза 14	Продолжительность терапии, дни
Ципрофлоксацин	500-750 мг 2 р/день	7-10
Левофлоксацин	250-500 мг 1 р/день	7-10
Левофлоксацин	750 мг 1 р/день	5
Альтернативные препараты (эквивалентны фторхинолонам клинически, но не микробиологически)		
Цефиксим	400 мг 1 р/день	10
Цефтибутен	400 мг 1 р/день	10
Амоксициллин + Клавулановая кислота	0,5/0,125 г 3 р/день	14 (только при доказанной чувствительности, не для стартовой эмпирической терапии)

Хирургическое лечение

При хроническом пиелонефрите выполнение оперативного лечения рекомендуется с целью восстановления пассажа мочи. При обострении хронического пиелонефрита, перешедшего в гнойную фазу (апостематозный нефрит или карбункул почки), рекомендованы декапсуляция почки и нефростомия. В тех случаях, когда хронический пиелонефрит приводит к одностороннему нефросклерозу с утратой или значительным снижением функции органа и пораженная почка становится очагом хронической инфекции или обусловливает тяжелую, трудно контролируемую АГ, рекомендована нефрэктомия.

При обострении хронического пиелонефрита, перешедшего в гнойную фазу (пионефроз), рекомендована нефрэктомия.

Литература

1. Клинические рекомендации «Хронический пиелонефрит у взрослых». 2016.

2. Лопаткин Н.А., Аполихин О.И., Пушкарь Д.Ю. и др. Российские национальные рекомендации «Антимикробная терапия и профилактика инфекций почек, мочевыводящих путей и мужских половых органов». М, 2014.

3. Lohr J.W. Chronic Pyelonephritis.2015. https://emedicine.medscape.com/ article/245464-overview.

4. http://uroweb.org/guideline/urological-infections/2015 (http://uroweb.org/ guideline/urological-infections/2015).

Хроническая болезнь почек

Хроническая болезнь почек (ХБП) - наднозологи-ческое понятие, определяющееся любыми признаками повреждения почек.

Эпидемиология

Распространенность ХБП в общей популяции составляет 12-15%. Среди пожилых лиц, пациентов с СД, ССЗ ХБП встречается более чем у 20%.

Этиология и патогенез

Основные факторы риска хронической болезни почек

Предрасполагающие факторы.

■ Пожилой возраст.

■ Семейный анамнез.

■ Низкая масса тела при рождении (исходно низкое число нефронов).

■ Раса (афроамериканцы).

Инициирующие факторы.

■ СД.

■ АГ.

■ Аутоиммунные заболевания.

■ Системные инфекции.

■ Инфекции мочевыводящих путей.

■ Конкременты чашечно-лоханочной системы.

■ Обструкция нижних мочевыводящих путей.

■ Нефротоксичные лекарственные препараты.

Способствующие прогрессированию факторы.

■ Дислипидемия.

■ Курение.

■ Ожирение.

■ Злоупотребление алкоголем.

Наиболее частыми причинами развития ХБП являются пиелонефрит, МКБ, АГ и СД. Также нередкой причиной развития ХБП является хронический тубулоинтерстициальный нефрит, вызванный лекарственными препаратами. К препаратам, провоцирующим развитие тубулоинтерстициального нефрита, относятся НПВП, блокаторы протонной помпы, большинство антибиотиков, тиазидные и петлевые диуретики.

В *патогенезе* ХБП ведущую роль играет нефросклероз, который развивается в результате различных повреждающих факторов (аутоиммунное и бактериальное воспаление, токсические воздействия, метаболические нарушения). Также нарушение функции почек усугубляет гиперперфузия клубочков в результате повышенного АД, приводящая к нарушению функции эндотелия, развитию внутриклубочковой гипертензии и постгломеру-лярной ишемии.

Важным показателем нарушения функции почек является альбуминурия/ПУ. Появление белка в моче можно расценивать не только как маркер ХБП, но и как кардинальную ее характеристику, определяющую степень поражения почек и динамику прогрессирования патологических процессов.
Патогенетические механизмы альбу-минурии/ПУ.

■ Повышение проницаемости клеточных мембран.

■ Нарушение транспорта в проксимальных канальцах.

■ Повышение давления в сосудах клубочков.

■ Системная и почечная эндотелиальная дисфункция.

Классификация

Выделяют 5 стадий ХБП, определяемых в зависимости от показателей СКФ. Характеристика стадий ХБП представлена в табл. 5.26.

Помимо уровня СКФ, для оценки тяжести почечного поражения используют индексацию ХБП по уровню альбуминурии/ ПУ, представленную в табл. 5.27.

В табл. 5.28 представлены коды ХБП в зависимости от стадии в МКБ-10.

В формулировке диагноза ХБП учитывается основное заболевание, уровень СКФ и альбуминурии/ПУ.

Таблица 5.26. Стадии хронической болезни почек

Стадия	Характеристика	СКФ мл/мин/1,73 м^2
1	Повреждение почек с нормальной или повышенной СКФ	≥90
2	Повреждение почек с легким снижением СКФ	60-89
3а	Умеренное снижение СКФ	45-59
3б	Существенное снижение СКФ	30-44
4	Выраженное снижение СКФ	16-29
5	Почечная недостаточность	<15

Таблица 5.27. Индексация хронической болезни почек по уровню альбуминурии/протеинурии

Показатель	Оптимальная или незначительно повышенная (А1)	Высокая (А2)	Очень высокая (А3)
Суточная экскреция альбумина, мг/сут	<30	30-300	>300
Суточная экскреция белка, мг/сут	<150	150-500	>500

Клиническая картина

Клинические проявления данной патологии зависят от основного заболевания. Непосредственные симптомы сниженной функции почек проявляются начиная со 2-й, а чаще 3-й стадии ХБП. Клиническая симптоматика ХБП в зависимости от стадии представлена в табл. 5.29.

Осложнения

Основными осложнениями ХБП являются анемия и метаболические нарушения (гиперкалиемия, гиперфосфатемия, гипокальциемия).

Основной патогенетический фактор анемии - снижение синтеза эритропоэтина в перитубулярных клетках проксимальной части нефрона. Анемия при ХБП нормохромная, нормоцитарная. Снижение уровня гемоглобина регистрируется при СКФ ниже 50 мл/мин/1,73 м^2. Также в патогенезе развития анемии определенную роль играют токсическое воздействие уремии на эритроциты, что приводит к укорочению

продолжительности их жизни, и снижение всасывания железа в кишечнике - также под действием уремических токсинов.

Гиперкалиемия развивается в результате гипоренинемического гипоаль-достеронизма и нарушения канальце-вой секреции калия. Наиболее рано развивается гипоальдостеронизм при диабетической нефропатии. Обычно гипер-калиемия возникает в поздних стадиях ХБП при СКФ <15 мл/мин/1,73 $м^2$. Однако в некоторых ситуациях наблюдается раннее развитие гиперкалиемии. Причинами ранней гиперкалиемии являются нарушение катаболизма (инфекционные заболевания, лихорадка, травмы), метаболический ацидоз. Также гиперка-лиемия может быть связана с диетическими нарушениями (продукты, богатые калием, ограничение потребления жидкости) и приемом ЛС (спиронолактон, ИАПФ, ББ, препараты калия).

Таблица 5.28. Классификация хронической болезни почек по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

Класс	N00-N99	Болезни мочеполовой системы
Код	N18	Хроническая болезнь почек
	N18.1	Хроническая болезнь почек, стадия 1
	N18.2	Хроническая болезнь почек, стадия 2
	N18.3	Хроническая болезнь почек, стадия 3
	N18.4	Хроническая болезнь почек, стадия 4
	N18.5	Хроническая болезнь почек, стадия 5
	N18.9	Хроническая болезнь почек с неуточненной стадией

Таблица 5.29. Клинические появления хронической болезни почек

Стадия ХБП	Клинические появления
1	Протекает бессимптомно. Необходимо ее лабораторное выявление у пациентов из категории риска
2	Возможны небольшая слабость, утомляемость, умеренное увеличение диуреза
3	Выражена слабость, неприятный вкус во рту, полиурия, никтурия
4-5	Резкая слабость, тошнота, рвота, кожный зуд, олигурия

Нарушения фосфорно-кальциевого обмена связаны с тем, что при уменьшении количества действующих нефронов снижается экскреция фосфатов. В начальных стадиях ХБП действует компенсаторный механизм - повышение синтеза гормона фосфатина (FGF23 - фактора роста фибробластов 23), что на определенный период сдерживает развитие гиперфосфатемии. Однако в результате снижается синтез кальцитриола, что приводит к развитию гипокальциемии. Из-за длительной гипокальциемии развиваются вторичный гиперпаратиреоз и, как его следствие, - гиперкальциемия. Параллельно начинает развиваться ги-перфосфатемия, так как компенсаторные механизмы не могут противостоять прогрессирующему снижению числа функционирующих нефронов и снижению экскреции фосфатов. Поэтому в лечении нарушений минерального обмена при ХБП необходимо четко контролировать сывороточные уровни кальция и фосфора и проводить соответствующую коррекцию. В начальных стадиях ХБП терапия направлена на коррекцию гипокальциемии, в более поздних - гиперкаль-циемии, гиперфосфатемии и снижение уровня ПТГ.

Диагностика

Критерии хронической болезни почек

1. Повреждение почек ≥3 мес, которое проявляется одним из признаков:

а) изменения мочи;

б) морфологические нарушения или

2. СКФ <60 мл/мин/1,73 м^2 в течение ≥3 мес.

Маркеры повреждения почек

Лабораторные маркеры:

■ ПУ;

■ гематурия;

■ лейкоцитурия;

■ цилиндрурия.

Визуальные маркеры:

■ УЗИ - изменение размеров почек, повышение эхогенности, объемные образования, камни, нефрокальциноз, кисты;

■ КТ - обструкция, опухоли, кисты, камни пузыря и мочеточников, стеноз *a. renalis;*
■ изотопная сцинтиграфия - асимметрия

функции, размеров почек.

Клинико-лабораторные синдромы повреждения почек:

■ *НС* - ПУ >3,5 г/сут, гипоальбуминемия, гиперлипидемия, отеки;

■ *нефритический синдром* - гематурия, эритроцитарные цилиндры, ПУ >1,5 г/сут, отеки, повышение АД;

■ *тубулоинтерстициальный синдром* - снижение плотности мочи, электролитные нарушения, ПУ <1,5 г/сут.

Оценка функции почек

Основным показателем функционального состояния почек является СКФ. Определить ее можно с помощью нескольких формул. Наиболее оптимальной в настоящее время считается формула CKD-EPI. Эта формула учитывает возраст, пол, расу и уровень креатинина. Расчет проводится с применением специальных калькуляторов.

Для оценки функции почек можно учитывать и данные других исследований. К ним относятся:

■ биохимический анализ крови с определением уровня калия;

■ анализ мочи по Зимницкому;

■ проба Реберга-Тареева;

■ радиоизотопная ренография.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику нужно проводить с теми заболеваниями и состояниями, при которых выявляются изменения в анализах мочи, не связанные с патологией почек.

Данные состояния представлены в табл. 5.30.

Таблица 5.30. Внепочечные причины патологических изменений в анализе мочи

Лабораторные изменения	Причины
ПУ	Заболевания, протекающие с лихорадкой. Интенсивная физическая нагрузка. Высокобелковая диета или спортивное питание. Миеломная болезнь
Гематурия	Заболевания мочевого пузыря и половых органов (опухоли, эрозивный цистит). Геморрагический синдром
Лейкоцитурия	Воспалительные заболевания мочевого пузыря и половых органов

Лечение

Немедикаментозная терапия Диета

Рекомендуется ограничение продуктов, богатых калием (бананы, курага, цитрусовые, изюм, картофель, грибы).

Ограничение употребления поваренной соли определяется уровнем АД.

При СКФ <15 мл/мин/1,73 $м^2$ требуется ограничение белка до 0,6 г/кг массы тела. Только в случае сочетания ХБП и НС допустимо потребление белка в объеме 0,8 г/кг массы тела.

При ХБП 4-5 стадий для связывания токсических продуктов в кишечнике и выведения их из организма можно использовать энтеросорбенты (повидон, лигнин гидролизный). Назначают эти препараты между приемами пищи и лекарств.
Важно следить за регулярностью работы кишечника, при необходимости назначать слабительные средства (лактулоза) или производить очистительные клизмы. *Экстракорпоральное лечение* показано при 5-й стадии ХБП. В случаях гиперкали-емии, резистентных отеков, гиперфосфа-темии, гиперили гиповолемии, метаболического ацидоза, анемии, неврологических нарушений (энцефалопатии, нейропатии), потери веса, перикардита, плеврита, га-строинтестинальных симптомов, стойкой АГ заместительную терапию можно начинать при СКФ >15 мл/мин/1,73 $м^2$.

Наиболее распространенным методом заместительной терапии является гемодиализ. Этот аппаратный метод очищения крови проводится 3 раза в неделю и требует постоянного прикрепления пациента к диализному центру.

Подготовка к гемодиализу начинается у пациентов с прогрессирующей ХБП уже на 4-й стадии. До начала гемодиализа необходимы коррекция анемии, нарушений кальциевого и фосфорного обмена, иммунизация против вирусного ГВ.

Медикаментозная терапия Медикаментозная нефропротекция

Основой нефропротективной стратегии является назначение ИАПФ в сочетании со статинами.

ИАПФ или БРА должны назначаться всем пациентам с ХБП 1-3-й стадий при наличии АГ или индексов альбуминурии/ПУ А2-А3. При 4-5-й стадии ХБП

ИАПФ/БРА необходимо отменить.

Препараты выбора - ИАПФ с преимущественно печеночным или двойным путем выведения (лизиноприл, фозиноприл, рамиприл).

Статины назначаются всем пациентам с ХБП при уровне ОХС >5,2 ммоль/л, ЛПНП >2,6 ммоль/л.

Рекомендованные препараты:

- аторвастатин 80 мг;
- розувастатин 40 мг.

Меры предосторожности при назначении ИАПФ больным с ХБП и атероскле-ротическими заболеваниями

За несколько дней до первого назначения ИАПФ:

■ отменить НПВП и диуретики;

■ определить исходный уровень калия и креатинина крови;
■ начинать с минимальной дозы с последующим медленным титрованием;

■ провести тщательный мониторинг АД, креатинина и калия (через 5-7 дней от начала приема/увеличения дозы, затем не реже 1 раза в 1-3 мес).

Частой причиной развития ХБП является диабетическая нефропатия. Основой профилактики ее прогрессирования является адекватная сахароснижающая терапия с достижением целевого уровня гликированного гемоглобина. Но подбор препаратов для лечения СД должен проводиться с учетом стадии ХБП. В табл. 5.31 представлены препараты для лечения СД, назначаемые пациентам с диабетической нефропатией.

Лечение осложнений хронической болезни почек

Препараты, применяемые для терапии нарушений фосфорно-кальциевого обмена:

■ препараты витамина D (колекальци-ферол) или его активные метаболиты (кальцитриол, альфакальцидол);

■ селективные активаторы рецепторов витамина D;

■ кальцимиметики;

■ фосфат-биндеры.

В начальных стадиях ХБП терапия направлена на коррекцию гипокальциемии, в более поздних - гиперкальциемии, гиперфосфатемии и снижение уровня ПТГ.

Витамин D колекальциферол) *и его метаболиты* альфакальцидол) способствуют всасыванию кальция и фосфатов из просвета тонкой кишки, повышают их концентрацию в крови, увеличивают реабсорбцию кальция в почечных канальцах. Применяют данные препараты в начальных стадиях ХБП, характеризующихся гипокальциемией и нормальным уровнем фосфора в сыворотке крови. При прогрессировании почечной недостаточности дозы препаратов снижают или полностью отменяют терапию.

Селективные активаторы рецепторов витамина D парикальцитол). Пониженный уровень кальцитриола ведет к снижению активации витамин D-рецепторов, расположенных практически во всех тканях и органах. Активация этих рецепторов приводит к повышению уровня сывороточного кальция и снижению синтеза ПТГ. Препараты назначаются на стадии гипокаль-циемии.
Кальцимиметики цинакальцет) повышают чувствительность рецепторов, находящихся на поверхности главных клеток паращитовидной железы, к внеклеточному кальцию. При этом снижается концентрация ПТГ, что сопровождается уменьшением содержания кальция в сыворотке крови.

Фосфат-биндеры - препараты, связывающие фосфор в сыворотке крови, - по своему химическому строению делятся на кальцийсодержащие (кальция ацетат и кальция карбонат) и некальцийсодер-жащие (севеламера карбонат[р]). Предпочтение отдают некальцийсодержащим фосфат-биндерам, так как при их при-

менении не происходит развития гипер-кальциемии. Недостаток применения се-веламера заключается в необходимости ежедневного приема большого количества таблеток.

Лечение гиперкалиемии

При возникновении данного осложнения отменяют ИАПФ/БРА, назначают тиазидные диуретики и кальция глю-конат.

Лечение анемии

Терапия стимуляторами эритропоэтина проводится при уровне Hb <100 г/дл.

Терапия препаратами железа проводится при уровне железа <9 ммоль/л, объема эритроцита <80 фл, ферритина <100 нг/мл.

Целевой уровень Hb составляет 11-12 г/дл. Повышение уровня Hb выше 13 г/дл не рекомендуется из-за повышения риска развития тромботических осложнений.

В табл. 5.32 представлены препараты, применяемые для лечения осложнений ХБП.

Таблица 5.31. Медикаментозное лечение сахарного диабета в зависимости от стадии хронической болезни почек

Стадия ХБП	Лекарственные препараты
1	Все классы сахароснижающих препаратов
2	Все классы сахароснижающих препаратов
3а	Все классы сахароснижающих препаратов, кроме глибенкламида
3б	Все классы сахароснижающих препаратов, кроме глибенкламида, глифлозинов и метформина
4	Препараты сульфонилмочевины (кроме глибенкламида), глитазоны, репаглинид, ингибиторы дипептидилпептидазы-4
5	Ингибиторы дипептидилпептидазы-4

Осложнения терапии

В табл. 5.33 представлены побочные действия препаратов, применяемых в терапии ХБП.

Таблица 5.32. Лечение осложнений хронической болезни почек

Препарат	Противопоказания
Препараты железа	Гемосидероз, сидероахрестическая анемия, воспалительные или язвенные заболевания ЖКТ в стадии обострения
Эритропоэтин (альфа, бета). Дарбопоэтин альфа	Неконтролируемая АГ
Колекальциферол. Альфакальцидол. Кальцитриол	Кальциевый нефролитиаз, саркоидоз, активная форма туберкулеза легких, гиперфосфатемия
Севеламера карбонат[р]	Гипофосфатемия, кишечная непроходимость, одновременный прием с ципрофлоксацином
Цинакальцет	Индивидуальная гиперчувствительность
Парикальцитол	Гиперкальциемия

Таблица 5.33. Побочные действия медикаментозной терапии хронической болезни почек

Препараты	Побочные действия
ИАПФ	Кашель, ангионевротический отек
Статины	Поражения печени, рабдомиолиз
Препараты железа	Диспепсия
Эпоэтин (альфа, бета). Дарбопоэтин	АГ, диспепсия, гриппоподобный синдром
Колекальциферол.	ГБ, диспепсия, сонливость, мышечные боли, жажда, полиурия

Альфакальцидол. Кальцитриол	
Севеламера карбонат[р]	Диспепсия, ГБ, колебания АД, фарингит
Цинакальцет	Диспепсия, миалгия, парестезии
Парикальцитол	Диспепсия, кожная сыпь

Литература

1. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным

диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова. Вып. 8 // Сахарный диабет. 2017. Т. 20, № 1S. С. 1-112. 2. Клинические практические рекомендации KDIGO 2012 по диагностике и лечению хронической болезни почек // Нефрология и диализ. 2017. Т. 19, № 1. С. 26-206.
3. Милованова Л.Ю., Милованов Ю.С. Нарушения минерального и костного обмена при хронической болезни почек. Роль фактора роста фибробластов-23, Кло-то и склеростина. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 144 с.

4. Нефрология / Под редакцией Е.М. Шилова, А.В. Смирнова, Н.Л. Козловской. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 856 с.

Глава 6. Эндокринопатии

Указатель описаний ЛС

Противодиабетические препараты

Производные сульфонилмочевины

Глибенкламид

Гликлазид

Глимепирид

Гликвидон

Производные бигуанидов

Метформин

Ингибиторы α-глюкозидазы

Акарбоза

Агонисты ядерных рецепторов PPAR-γ (глитазоны или производные тиазолидиндиона)

Пиоглитазон Росиглитазон

Ингибиторы

дипептидилпептидазы IV (глиптины)

Линаглиптин

Саксаглиптин

Ситаглиптин

Алоглиптин

Вилдаглиптин

Гозоглиптин

Агонисты рецептора глюкагоноподобного пептида-1

Эксенатид

Эксенатид пролонгированного

действия

Лираглутид

Ликсисенатид

Дулаглутид

Ингибиторы натрий-глюкозных котранспортеров 2-го типа (глифлозины)

Дапаглифлозин

Эмпаглифлозин

Канаглифлозин

Инсулины

Генно-инженерные инсулины человека короткого действия

Инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный]

Генно-инженерные инсулины человека средней продолжительности действия (НПХ-инсулины)

Инсулин-изофан [человеческий генно-инженерный]

Аналоги инсулина

ультракороткого

действия

Инсулин аспарт

Инсулин лизпро Инсулин глулизин

Аналоги инсулина длительного действия

Инсулин детемир Инсулин гларгин

Аналоги инсулина сверхдлительного действия

Инсулин деглудек

Готовые смеси инсулинов короткого действия и НПХ-инсулинов

Инсулин двухфазный [человеческий генно-инженерный]

Инсулин-изофан двухфазный [человеческий генно-инженерный]

Готовые смеси аналогов инсулина ультракороткого действия и протаминированных аналогов инсулина ультракороткого действия

Инсулин лизпро двухфазныйИнсулин аспарт двухфазный

Готовые комбинации аналогов инсулина сверхдлительного действия и аналогов инсулина ультракороткого действия

Инсулин деглудек + инсулин аспарт в соотношении 70/30

Ингибитор кишечной липазы

Орлистат

Ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина и частично допамина в центральной нервной системе
Сибутрамин

Левотироксин натрия

Тиреостатические препараты

ТиамазолПропилтиоурацил

Нестероидные противовоспалительные препараты

Парацетамол

Симпатолитики

Резерпин

Сердечные гликозиды

Дигоксин

β-адреноблокаторы

Пропранолол

Бисопролол

Атенолол

Эсмолол

Глюкокортикоиды

Преднизолон

Гидрокортизон

Метилпреднизолон

Дексаметазон

Йодсодержащие препараты

Калия йодид Раствор Люголя

Нормотимические препараты

Лития карбонат

Секвестранты желчных кислот

Холестирамин

Предиабет

Предиабет - это раннее нарушение углеводного обмена, обусловленное наличием ИР и первичной или вторичной секреторной дисфункции β-клеток, чаще всего предшествующее развитию СД 2 типа. При пре-диабетических нарушениях выявляются значения глюкозы плазмы, превышающие норму, но недостаточные для постановки диагноза СД.

Предиабет является самостоятельным предиктором развития не только СД 2 типа, но и других метаболических и системных нарушений, в частности, ССЗ.

Эпидемиология

По данным Международной диабетической ассоциации, в настоящее время в мире зарегистрировано около 425 млн больных СД, общемировая распространенность НТГ среди лиц 20-79 лет составила 6,7% (4,5-12,1%), по прогнозам, к 2040 г. данная цифра увеличится до 7,8% (5,2-14,9%). В России в Федеральном регистре больных СД на 31.12.2017 зарегистрировано 4,5 млн больных СД (3,06% населения РФ), из них 4,15 млн (92,1%) приходится на СД 2 типа. В то же время, по данным эпидемиологического исследования NATION (завершилось в 2015 г.), изучавшего распространенность СД 2 типа в РФ (в исследовании принимали участие более 26 тыс. человек), в РФ около 5,9 млн (5,4%) человек 20-79 лет больны СД 2 типа, при этом большей части из них (2,9%) диагноз ранее не выставлялся. Распространенность предиабета, по данным исследования NATION, составила 19,3% (около 20,7 млн). И СД 2 типа, и предиабет ассоциировались с увеличением массы тела и возрастом обследуемых лиц.

Этиология и патогенез

Выделяют ряд патологических состояний, при которых высока вероятность выявления ранних нарушений углеводного обмена. К их числу относят такие

состояния, как ожирение, АГ, нарушение липидного обмена (гипертриглицеридемия, низкий уровень ХС ЛПВП), жировая дистрофия печени, клинические проявления атеросклероза и т.д.

К основным факторам риска развития СД 2 типа и, соответственно, предиабета, относятся:

■ возраст >45 лет;

■ избыточная масса тела и ожирение (ИМТ >25 кг/м^2)[7];

■ семейный анамнез СД (родители или сибсы с СД 2 типа);

■ привычно низкая физическая активность;

■ нарушенная гликемия натощак (НГН) или нарушенная толерантность к глюкозе в анамнезе;

■ гестационный сахарный диабет (ГСД) или рождение крупного плода в анамнезе;

■ АГ (>140/90 мм рт.ст. или медикаментозная антигипертензивная терапия);

■ ХС ЛПВП <0,9 ммоль/л и/или уровень

ТГ >2,82 ммоль/л;

■ синдром поликистозных яичников;

■ наличие ССЗ.

При наличии перечисленных факторов риска необходим регулярный контроль состояния углеводного обмена.

Ключевой детерминантой развития нарушений углеводного обмена при этом является *относительный дефицит инсулина,* в развитии которого принимают участие два основных фактора: ИР и секреторный дефект β-клеток поджелудочной железы. Этиологическую роль в про-грессировании относительного дефицита инсулина играет множество факторов, в том числе генетическая предрасположенность, резистентность к инсулину, алиментарные факторы, связанные с неправильным гиперкалорийным питанием, глюкозотоксичность, липотоксичность, нарушение выработки и действия инкре-тинов. Кроме того, в последнее время большое внимание уделяется особенностям микробиоты человека и ее роли в развитии ранних нарушений углеводного обмена.

Инсулинозависимая утилизация глюкозы снижается при прогрессировании ожирения. ИР развивается на фоне накопления большого количества липидов в адипоцитах и увеличения их размеров. Также выявлена прямая зависимость между степенью развития абдоминально-висцеральной жировой ткани и выраженностью ИР. Снижение эффектов инсулина в гепатоцитах, жировой и мышечной тка-

[7] Применимо к лицам европеоидной расы.

ни, связанное с ИР тканей, сопровождается сначала гиперфункцией, а в последующем недостаточностью β-клеток и снижением секреторного ответа. ИР также способствует перманентному липолизу клеток висцеральной жировой ткани и высвобождению обильных концентраций свободных жирных кислот, которые наводняют печень, поджелудочную железу, скелетную мускулатуру и другие ткани, нарушая их метаболизм, оказывая липотоксичное действие. Хронически высокие концентрации свободных жирных кислот и ТГ в кровотоке, в органах и тканях представляют собой более доступный источник энергии по сравнению с глюкозой, которая плохо поглощается тканями в силу ИР. В результате углеводный метаболизм переключается на жировой, еще больше затрудняя утилизацию глюкозы. В печени

активизируется липогенез, в основном ЛПНП, богатых ТГ, а потому - более плотных и мелких частиц, легко проникающих через базаль-ную мембрану эндотелиальных клеток, стимулируя образование множественных атеросклеротических бляшек. Свободные жирные кислоты самостоятельно стимулируют секрецию инсулина, способствуя ускоренному истощению β-клеток, прогрессии СД 2 типа и его осложнений, связанных с гипергликемией.

Потеря адекватной секреции инсулина - один из самых ранних обнаруживаемых дефектов у лиц, предрасположенных к развитию СД 2 типа. Секреторная дисфункция β-клеток при предиабете характеризуется замедлением «ранней» секреции инсулина в ответ на увеличение уровня глюкозы в крови. В результате 1-я (быстрая) фаза секреции, которая обеспечивается путем опорожнения везикул с накопленным инсулином, фактически устраняется, а 2-я (медленная) фаза секреции осуществляется постоянно в тоническом режиме, в ответ на хроническую умеренную гипергликемию. В результате описанных изменений у пациентов развивается состояние гиперинсулинемии, хотя уровень гликемии на фоне ИР остается выше нормы, несмотря на избыточную секрецию инсулина. Таким образом, гиперинсулинемия является компенсаторным ответом для предотвращения гипергликемии, когда периферические ткани не могут воспринимать избыток глюкозы из-за состояний, вызванных ожирением.

С прогрессированием состояния хроническая гиперинсулинемия начинает самостоятельно усугублять исходные проблемы, она способствует снижению чувствительности и числа инсулиновых рецепторов, а также подавлению пострецепторных механизмов, опосредующих эффекты инсулина. У лиц с ранними нарушениями углеводного обмена снижаются активность и количество белков-транспортеров глюкозы на уровне мышечных и жировых клеток (GLUT-4). Имеющиеся нарушения пострецепторных механизмов передачи инсулинового сигнала сочетаются с прогрессирующим снижением выработки инсулина и в силу истощения β-клеток приводят к повышению глюкозы до значений, соответствующих НТГ [7,8-11,0 ммоль/л после перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) с 75 г глюкозы]. За счет прогрессирующей ИР гепатоцитов и портальной гиперинсулине-мии происходит гиперпродукция глюкозы печенью, приводящая к развитию гипергликемии натощак (НГН 6,1-6,9 ммоль/л).

Классификация

Согласно определению ВОЗ, к ранним нарушениям углеводного обмена (предиабет) относятся:

- НГН - нарушение углеводного обмена, характеризующееся повышением глюкозы плазмы натощак от 6,1 до 6,9 ммоль/л;
- НТГ - нарушение углеводного обмена, характеризующееся значениями глюкозы плазмы после ПГТТ от 7,8 до 11,0 ммоль/л;
- также может иметь место сочетание НТГ + НГН.

Клиническая картина

В большинстве случаев предиабет выявляют случайно, в рамках плановых

диспансерных обследований населения, обращения по поводу другого заболевания или прицельного обследования пациентов для подтверждения/исключения нарушений углеводного обмена, прежде всего СД 2 типа. Важнейшей особенностью ранних нарушений углеводного обмена является *отсутствие специфической клинической симптоматики,* что в основном объясняется запуском компенсаторных

защитных механизмов, таких, например, как выведение избыточной глюкозы с мочой, сохранение энергообеспечения органов и тканей и др.

В редких случаях пациенты могут предъявлять жалобы на снижение трудоспособности, повышенную утомляемость, худшее заживление раневых дефектов и т.д. В большинстве случаев на первый план выходят избыточная масса тела или ожирение, АГ и патология сердечно-сосудистой системы.

На фоне имеющейся ИР могут отмечаться и другие заболевания, синдром поликистозных яичников, выраженные клинические проявления НАЖБП, подагрического артрита, ГУ.

При осмотре у пациентов с предиабетом обычно отмечается увеличение ОТ (более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин), распределение жировой массы имеет место преимущественно на туловище с относительным снижением в области ягодиц и бедер.

Диагностика

Так как ранние нарушения углеводного обмена не сопровождаются клиническими проявлениями, с целью своевременного выявления важное значение имеет регулярное проведение мероприятий по скринингу нарушений углеводного обмена. В качестве скрининговых методов исследования рекомендуется измерение *глюкозы плазмы натощак* или *ПГТТ с 75 г глюкозы* (табл. 6.1).

Диагноз «предиабет» ставят:

■ при уровне *глюкозы плазмы натощак 6,1-6,9 ммоль/л;*

■ и/или если диапазон *глюкозы плазмы после ПГТТ составляет 7,8- 11,0 ммоль/л;*

■ при значениях *HbA1c 5,7-6,4%*.

Проведение скрининга показано каждые 3 года всем лицам старше 45 лет (без факторов риска) (табл. 6.2).

Скрининг рекомендуется проводить чаще при наличии следующих факторов риска развития СД 2 типа:

■ ИМТ более 25 кг/м^2 и/или ОТ более 80 см у женщин и более 94 см у мужчин;

■ семейного анамнеза по СД 2 типа;

■ малоподвижного образа жизни;

■ начальных нарушений углеводного обмена по данным предыдущих исследований;

■ ГСД или рождение крупного плода (более 4 кг) в анамнезе;

■ ХС ЛПВП менее 0,9 ммоль/л;
■ ТГ более 2,8 ммоль/л;

■ синдром поликистозных яичников;

■ НАЖБП;

■ АГ.

ПГТТ не проводится на фоне:

■ острого заболевания;

■ кратковременного приема препаратов, повышающих уровень гликемии (ГК, тиреоидные гормоны, тиазиды и т.д.). Кроме того, при предиабете часто

отмечаются *атерогенные дислипидемии* с повышением уровня ТГ и относительным снижением уровня ХС ЛПВП, ГУ, *нарушение фибринолитических свойств крови.*

Таблица 6.1. Диагностические критерии нарушений углеводного обмена и сахарного диабета (Всемирная организация здравоохранения, 1999-2006)

	Концентрация глюкозы, ммоль/л	
	Цельная капиллярная кровь	Венозная плазма
Норма		
Натощак и через 2 ч после ПГТТ	<5,6	<6,1
	<7,8	<7,8
СД		
Натощак, или через 2 ч после ПГТТ, или случайное определение	≥6,1	≥7,0
	≥11,1	≥11,1
	≥11,1	≥11,1
Нарушенная толерантность к глюкозе		
Натощак (если определяется) и через 2 ч после ПГТТ	<6,1	<7,0
	≥7,8 и <11,1	≥7,8 и <11,1
НГН		
Натощак и через 2 ч после ПГТТ (если определяется)	≥5,6 и <6,1	≥6,1 и <7,0
	<7,8	<7,8

Таблица 6.2. Группы и частота проведения скрининга

Возраст начала скрининга	Группы, в которых проводится скрининг	Частота обследования
Любой взрослый	С ИМТ >25 кг/м² + 1 из факторов риска	При нормальном результате - 1 раз в 3 года. Лица с предиабетом - 1 раз в год
>45 лет	С нормальной массой тела в отсутствие факторов риска	При нормальном результате - 1 раз в 3 года

Лечение

Основными методами коррекции ранних нарушений углеводного обмена являются изменение образа жизни и применение антигипергликемических препаратов.

Немедикаментозное лечение - важнейшая часть ведения пациента с ран-

ними нарушениями углеводного обмена. Основные меры немедикаментозного лечения можно охарактеризовать как ведение здорового образа жизни - питание, направленное на снижение веса или поддержание нормальной массы тела (индивидуальный план питания), отказ от курения и избыточного потребления алкоголя, а также дозированные физические нагрузки. Пациентам с избыточной массой тела необходимо уменьшение суточной калорийности пищи, активное расширение физической активности. Первоочередная цель - стойкое уменьшение массы тела на 5-10%. На настоящий момент установлено - единственное, что действительно приводит к уменьшению массы тела - это создание суточного дефицита энергии, то есть преобладание расхода энергии над ее поступлением. Снижение массы тела на 5-10% в течение 6-12 мес (оптимальным снижением считается 2-4 кг, но не более 5 кг в месяц) сопровождается достоверным уменьшением риска для здоровья и реально осуществимо для большинства больных.

Общие принципы построения рационального питания.

■ Дробное питание - не менее 3 основных приемов пищи и 2 перекусов в день. Суточный рацион должен покрывать потребности организма во всех основных макро- и микронутриентах с сохранением принципов адекватного соотношения белков, жиров и углеводов.

■ В углеводном компоненте питания желательно преобладание сложных углеводов, с низким гликемическим индексом, максимальное ограничение простых (быстрых) углеводов.

■ Основу потребляемых жиров должны составлять поли- и мононенасыщенные жирные кислоты, рекомендовано ограничение потребления жиров животного происхождения.

■ В белковом компоненте питания желательно преобладание нежирных сортов рыбы, молока, кисломолочных продуктов и творога, мяса.

■ Рекомендовано употребление не менее 5 порций овощей и фруктов ежедневно.

■ Рекомендовано увеличение потребления клетчатки до 14 г волокон/1000 килокалорий в сутки или около 25 г/сут для взрослых женщин и 38 г/день для взрослых мужчин.

■ С целью контроля АГ и ее профилактики рекомендовано ограничение потребления соли.

Очень низкокалорийные диеты не рекомендуются, а голодание противопоказано, так как дают кратковременный результат и могут быть небезопасны. Не существует стандартного плана питания, который работает универсально для всех людей с ожирением или предиабетом. Для того чтобы быть эффективным, питание должно быть индивидуально спланированно для каждого пациента на основе его личных целей, гастрономических и культурных предпочтений, особенностей образа жизни, активности (табл. 6.3).

Несмотря на огромное разнообразие, «идеальной» модели питания на данный момент не существует. Решающими факторами в выборе терапевтического питания являются желание и возможности пациента соблюдать врачебные рекомендации. Существенными факторами могут быть доступность пищи, предпочтения пациента, культура, религия, убеждения. Из наиболее простых мер в области изменения питания следует выделить дробность и разнообразие в соответствии с индивидуальными порциями в рамках здорового пищевого шаблона и минимальную термическую обработку пищевых продуктов. Именно так можно рассчитывать на успех в долгосрочном ведении пациентов с предиабетом.
Физические нагрузки являются важным компонентом рекомендаций по изменению образа жизни. На этапе снижения массы тела они дополняют редуцированную по калорийности диету и позволяют стимулировать метаболизм, улучшать энергетический баланс, продлевать и повышать эффективность пищевых ограничений. Под влиянием нагрузок умеренной интенсивности *улучшается чувствительность к действию инсулина, снижается уровень ТГ и возрастает ХС ЛПВП, повышаются функциональные резервы сердечно-сосудистой и дыхательной систем.* Рекомендуется регулярная физическая активность умеренной интенсивности (быстрая ходьба, плавание, велосипед, танцы) длительностью не менее 30 мин в день, максимально часто в неделю (совокупно не менее 150 мин в неделю).

Таблица 6.3. Наиболее изученные и признанные варианты питания

Типы питания	Описание
Средиземноморская диета	Преимущественно растительная пища (фрукты, овощи, хлеб, другие формы злаков, бобов, орехов); минимальная термическая обработка при приготовлении пищи; сезонные продукты, свежие фрукты как типичный десерт; максимальное ограничение сахара или меда; оливковое масло в качестве основного источника пищевых жиров; молочные продукты (в основном сыр и йогурт); менее 4 яиц в неделю; красное мясо потребляется редко и мало, а также допускается потребление вина в низких и умеренных дозах, обычно во время еды
Диета с низким содержанием жиров	Допускает овощи, фрукты, крахмалы (например, хлеб, макаронные изделия, цельное зерно, крахмальные овощи), постное мясо и обезжиренные молочные продукты. Общее потребление жиров <30% общего потребления энергии и насыщенных жиров <10%

Диета с низким содержанием углеводов	Ориентирована на продукты, богатые белком (мясо, птица, рыба и другие морепродукты, яйца, сыр), жиром (масла, оливки, авокадо, орехи и семена), и овощи с низким содержанием углеводов (зеленый салат, огурцы, брокколи). Количество углеводов допустимо корректировать в соответствии с общим расходом энергии, позволяются фрукты и овощи, однако сахар, содержащийся в пищевых продуктах, и зерновые продукты (макаронные изделия, рис и хлеб), как правило, рекомендуется исключать. В исследованиях рассматривались диеты с максимальным ограничением углеводов (21-70 г/день) и умеренным ограничением (от 30 до 40% калорий из углеводов)
DASH	Наиболее эффективна данная диета при снижении потребления натрия. Предпочтительны фрукты, овощи, молочные продукты, птица, рыба, а также орехи. Снижается содержание насыщенных жиров, красного мяса, сладостей и сахаросо-держащих напитков. Кроме снижения массы тела, способствует снижению АД

Рекомендации по физической нагрузке.

■ Минимально необходимыми следует считать 30 мин умеренной физической нагрузки (аэробной изотонической) 5 дней в неделю.

■ Для лиц с предиабетом необходимо заниматься умеренной физической активностью 45-60 мин в день, для того чтобы избежать прогрессии ожирения и ассоциированных состояний.

■ Людям, достигшим эффективной динамики массы тела, следует увеличить физическую активность до 60-90 мин в день для поддержания результата.

■ Под физической активностью подразумевается ходьба, катание на велосипеде, подъем по лестнице, структурированные упражнения.

■ Рекомендованный уровень физической нагрузки может быть достигнут за один подход или за несколько подходов по 10 мин и более. ■ Анаэробные изометрические упражнения можно с осторожностью добавлять после исключения тяжелых заболеваний сердечно-сосудистой и дыхательной систем, при условии выполнения необходимого количества аэробных нагрузок. Каждый из компонентов программы изменения образа жизни (и диета, и физическая активность) может влиять на различные факторы риска, в том числе и на метаболические нарушения, что в конечном счете приводит не только к улучшению показателей углеводного обмена, но и к общему снижению сердечно-сосудистого риска.

К негативным сторонам программ по изменению образа жизни относятся отсутствие достаточной мотивации у пациентов, низкая приверженность к таким методам лечения, неспособность большинства пациентов к пожизненному соблюдению принципов здорового образа жизни, в связи с чем имеется необходимость в использовании, наряду с немедикаментозными методами профилактики СД 2 типа, фармацевтических препаратов.

Медикаментозное лечение

Медикаментозное лечение ранних нарушений углеводного обмена проводится при отсутствии достаточного эффекта от немедикаментозных мероприятий и высокой степени риска развития СД 2 типа и/или атеросклероза.

Была проведена целая серия исследовательских программ по оценке наиболее целесообразного и обоснованного пути ведения пациентов с предиабетом, в рамках которых использовали противодиабетические средства, препараты для снижения массы тела, антигипертензивные средства и другие.

На сегодняшний день на основании проведенных исследований, опираясь на высокие современные требования к медикаментозной профилактике хронических заболеваний, большинство международных экспертных ассоциаций

рекомендуют метформин на любых стадиях предиабета. Основные исследования эффективности метформина у пациентов с предиабетом - DPP и DPPOS. По результатам исследования DPP, риск развития СД у лиц с предиабетом в группе изменения образа жизни снижался на 58% по сравнению с группой плацебо, а в группе приема мет-формина - на 31% по сравнению с группой плацебо. В исследовании DPPOS, целью которого была оценка в долгосрочной перспективе вмешательств, инициированных в DPP, оценка микрососудистых и нейро-патических исходов, факторов риска развития ССЗ, результаты в группе активного изменения образа жизни имели тенденцию к ухудшению, при относительно стабильных результатах в группе приема метформина.
С 2016 г. было одобрено показание по медицинскому применению препарата метформин: профилактика СД 2 типа у пациентов с предиабетом и дополнительными факторами риска развития СД 2 типа. Метформин оказывает влияние на ключевой патогенетический механизм развития СД 2 типа - выраженную ИР периферических тканей-мишеней. Таким образом, метформин, восстанавливающий эффекты инсулина преимущественно на уровне печени, подавляет избыточную продукцию глюкозы, характерную для СД 2 типа, особенно в состоянии «натощак» и, следовательно, снижает уровни гликемии перед приемами пищи как утром, так и в течение дня. Метформин не оказывает прямого стимулирующего влияния на секрецию инсулина, а со временем ее даже уменьшает, чем и обусловлено отсутствие гипогликемических эпизодов при его назначении, в том числе у здоровых лиц, предопределяя высокую безопасность.

Для метформина характерна дозозависимость гипогликемизирующего эффекта, поэтому важно принимать оптимальную суточную дозировку, которая на стадиях предиабета в среднем составляет *850 мг 2 р/сут.*

Также метформин обладает способностью снижать всасывание глюкозы в тонком кишечнике, а уменьшение гиперин-сулинемии при длительном применении метформина изменяет пищевое поведение, приводя к уменьшению потребности в углеводах, и способствует снижению массы тела.

Большой преференцией применения метформина, в том числе на стадиях пре-диабета, является потенциальная карди-опротекция у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, которыми следует считать лиц с НТГ и ГНГ.

Перед назначением препарата следует убедиться в отсутствии противопоказаний к его назначению. В качестве начальной дозы при предиабете целесообразно применять метформин 850 мг 1 р/сут во время ужина в течение 1-й недели терапии. Со 2-й недели терапии рекомендуется увеличить дозу препарата до 850 мг 2 р/сут и продолжить прием препарата по данной схеме в последующем. С целью снижения риска развития нежелательных явлений со стороны ЖКТ можно начать терапию с 500 мг 1 р/сут в течение 1-й недели терапии (во время последнего приема пищи) с последующим увеличением дозы до 850 мг 2 р/сут к концу 1-го месяца терапии (рис. 6.1). Глюкозу плазмы натощак следует контролировать с частотой 1 раз в 3 мес, ПГТТ проводить 1 раз в 6 мес на фоне отмены препарата или исследования гликозилированного гемоглобина (HbA1c) без отмены препарата с целью исключения СД 2 типа.

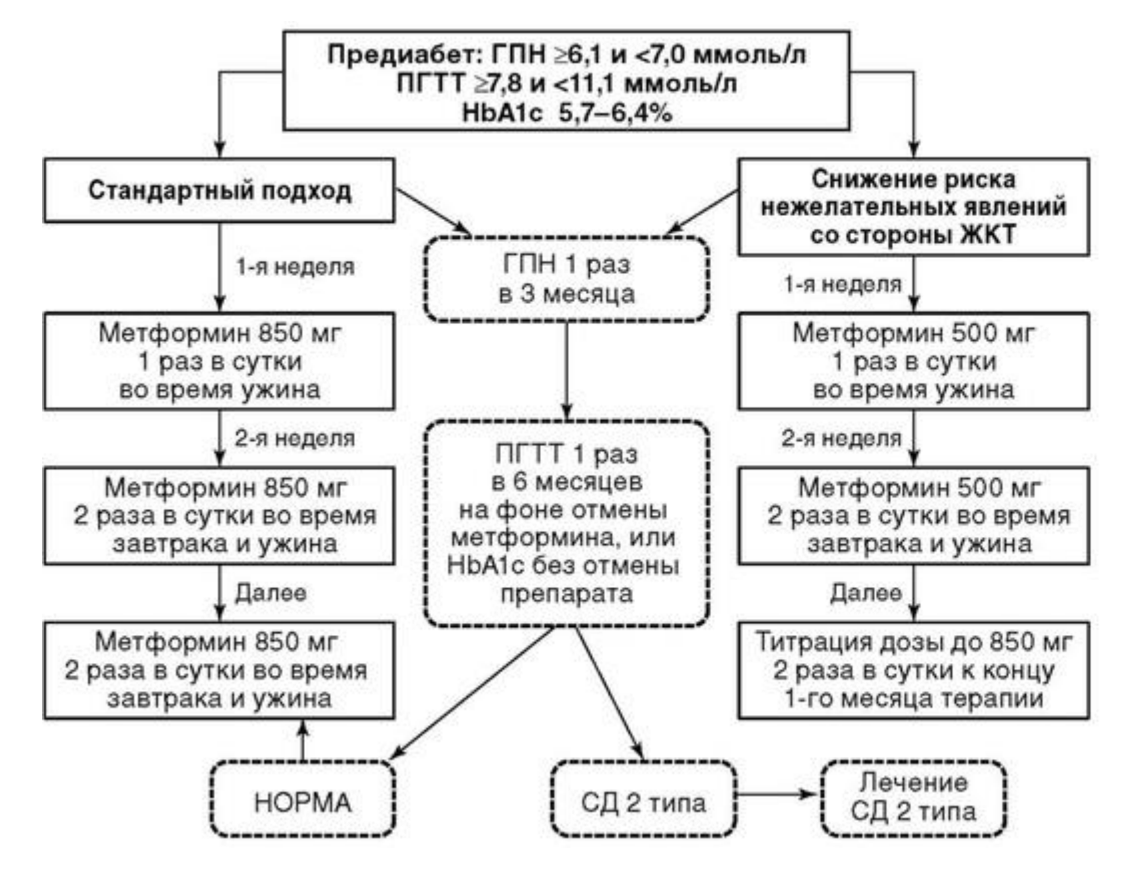


Рис. 6.1. Алгоритм назначения метформина при предиабете

В случае хорошей переносимости ряд экспертных организаций рекомендует рассмотреть также применение *акарбозы.* Акарбоза - представитель класса ингибиторов α-глюкозидаз (гликоамилазы, сахаразы, мальтазы) - является одним из безопасных препаратов, влияющих на постпрандиальную гликемию и ИР. Механизм действия акарбозы заключается в обратимой блокаде α-глюкозидаз (гли-коамилазы, сахаразы, мальтазы) в верхнем отделе тонкой кишки. Это приводит к нарушению ферментативного расщепления поли- и олигосахаридов и всасыванию моносахаридов, вследствие чего предотвращается развитие постпранди-альной гипергликемии и снижается уровень инсулина. Обычно первые 10-15 дней акарбозу принимают по 50 мг 3 р/день непосредственно перед или во время еды, затем дозу постепенно увеличивают до 100 мг 3 р/день с учетом переносимости.

Побочные эффекты терапии

Среди побочных эффектов метформина самым опасным является развитие лак-тат-ацидоза, но риск его развития минимален - в 20 раз меньше по сравнению с другими бигуанидами, применяемыми ранее. Поэтому необходимо учитывать все противопоказания к назначению метфор-мина (гипоксические состояния: сердечная, коронарная, дыхательная, почечная, печеночная недостаточность, злоупотребление алкоголем).

К наиболее частым нежелательным эффектам относятся проявления желудочно-кишечного дискомфорта (метеоризм, тошнота, диарея), которые могут быть преходящими. При условии непереносимости препарата, с целью минимизаций данных нежелательных явлений, возможно применение метформина замедленного высвобождения 750 мг 2 таблетки во время ужина (рис. 6.2).

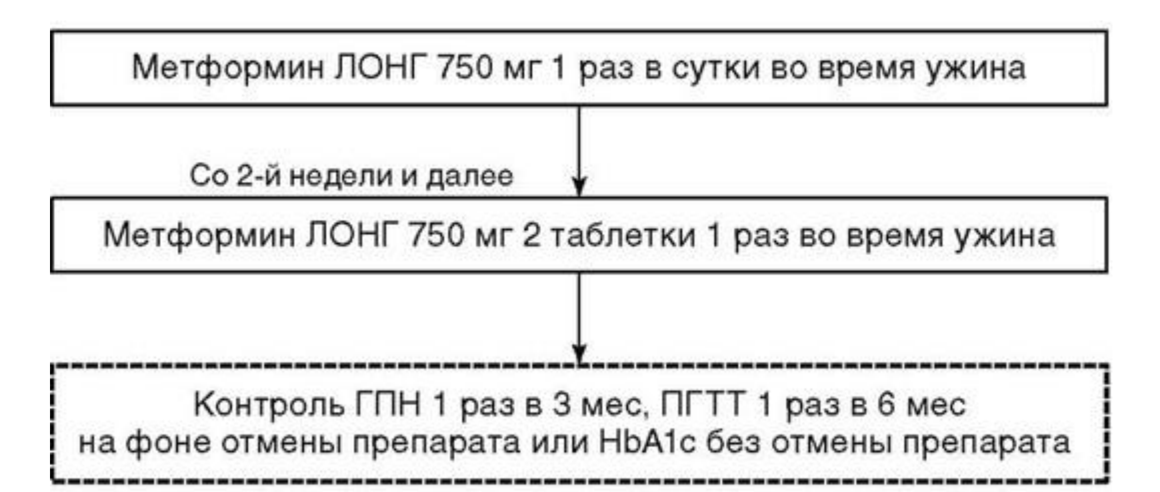


Рис. 6.2. Алгоритм применения метформина пролонгированного действия при предиабете

Кроме того, имеются данные о развитии B_{12}-дефицитной анемии при длительном применении метформина (более 3-5 лет), в связи с чем при выявлении анемии на фоне длительного приема препарата целесообразно исследование уровня B_{12} с целью решения вопроса о дальнейшей терапии.

Ограничением к применению препарата акарбоза могут быть выраженные нежелательные явления со стороны ЖКТ, такие как метеоризм и диарея, серьезно ограничивающие прием данного препарата. Тактика назначения акарбозы с постепенным увеличением дозировки необходима для уменьшения желудочно-кишечных симптомов. При расстройствах кишечника, вызванных приемом препарата, необходимо более строго соблюдать диету с ограничением углеводов или уменьшать дозу препарата. Противопоказаниями к назначению акарбозы являются заболевания кишечника, сопровождающиеся нарушением всасывания, язвы, дивертикулы, трещины, стенозы.

Таким образом, коррекция образа жизни остается краеугольным камнем для лиц с ожирением, предиабетом или СД 2 типа. Методы лечения, способствующие снижению массы тела и/или снижающие ИР, эффективно замедляют или предотвращают прогрессию предиабета в СД 2 типа.

Литература

1. IDF. Диабетический атлас. 8-е из-д.2017.

2. Дедов И.И., Шестакова М.В., Гал-стян Г.Р. Распространенность сахарного диабета 2 типа у взрослого населения России (исследование NATION) // Сахарный диабет. 2016. Т. 19, № 2.С. 104-112.

3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова (8-й выпуск) // Сахарный диабет. 2017. № 1. С. 11; 94-95.

4. Аметов А.С. и др. Проект клинических рекомендаций «Профилактика развития сахарного диабета 2 типа: роль и место метформина» // Эндокринология. 2017. № 1. С. 1-6.

5. Garber A.J. et. al. AACE/ACE Comrehensive type 2 diabetes management algorithm 2017 // Endocrine Practice. 2017. Vol. 23, N. 2. P. 207-227.

6. DPP Research Group // N. Engl. J. Med. 2002. Vol. 346. P. 393-403.

7. DPPOS. Lancet Diabetes Endocrinol. Published online September 14. 2015. http: //dx.doi.org./10.1016/S2213-8587(15)00291-0.

8. Chiasson J.L., Josse R.G., Gomis R. et al. Acarbose for prevention of type 2 diabetes mellitus: The Stop-NIDDM trial // Lancet.2002. Vol. 359. P. 2072-7.

Сахарный диабет 2 типа

Определение и этиопатогенез

Группа метаболических (обменных) заболеваний, характеризующихся гипергликемией вследствие дефицита секреции или действия инсулина или обоих указанных факторов. Хроническая гипергликемия при СД сопровождается повреждением, дисфункцией и недостаточностью различных органов, особенно глаз, почек, нервов, сердца и кровеносных сосудов.

СД 2 типа представляет собой наиболее распространенное (около 80%) хроническое, перманентно прогрессирующее, полиэтиологичное заболевание, характеризующееся синдромом гипергликемии, развивающимся в силу множественных патогенетических механизмов на фоне генетической предрасположенности (полигенное наследование) и влияния ряда внешнесредовых факторов (висцерального ожирения, гиподинамии, неправильного питания и т.д.).

СД 2 типа по праву называют непобежденной неинфекционной эпидемией XXI в., проблемой всех возрастов и всех стран! Как показывают исследования, в силу предшествующей предиабетической стадии и плохой отсроченной выявляемости СД уже в дебюте заболевания более 50% пациентов СД 2 типа характеризуются наличием хотя бы одного сосудистого осложнения, а с увеличением продолжительности СД формируются множественные диабетические микро- и макрососудистые осложнения, предопределяющие раннюю инвалидизацию, снижение качества и сокращение ожидаемой продолжительности жизни. Длительное время считалось, что в патогенез СД 2 типа вовлечены только 2 ключевых дефекта - преимущественная (первичная) ИР на уровне печени, жировой и мышечной тканей и относительная (вторичная) инсулиновая недостаточность вследствие прогрессирующего истощения инсулинсекретирующей функции β-клеток поджелудочной железы. Кроме того, ожирение также относили к фундаментальным механизмам развития СД 2 типа и причисляли к патогенетически значимым характеристикам пациентов, предрасполагающим к развитию ИР. В последующем избыток висцеральной жировой массы, имеющей ограниченные способности адипоцитов накапливать внутри себя жиры, ассоциированной с повышением уровней свободных жирных кислот и многочисленных провоспалительных цитокинов, синтезируемых в висцеральной жировой ткани, стали рассматривать в качестве источника феномена «липотоксичности». Феномен «липотоксичности» и в настоящее время во многом расценивают как значимый триггерный фактор последующего каскада функциональных повреждений, приводящих к гипергликемии. «Липотоксикоз» - процесс, который в мышцах вызывает ингибирование гликолиза и повышенное окисление жиров, на уровне печени становится причиной усиления глюконеогенеза и повышенной продукции глюкозы, а на уровне β-клеток приводит к нарушению их чувствительности к глюкозной стимуляции и подавляет инсулинсекреторный ответ.

Таким образом, рецепторные нарушения периферических тканей снижают эффекты инсулина, в частности, по утилизации глюкозы, что создает основу для высокой потребности в инсулине. Однако ограниченные компенсаторные ресурсы островкового аппарата, токсичное воздействие на β-клетки поджелудочной железы нарушают адекватную выработку и секрецию инсулина. В результате сначала нарушается пульсовой характер секреции базального инсулина и может появляться гипергликемия натощак, затем выпадает первая (острая) фаза прандиальной (в ответ

на прием пищи) секреции инсулина в силу неадекватной чувствительности к стимулирующим сигналам, а в дальнейшем - и вторая фаза отсроченного секреторного ответа. В результате первоначально повышенная секреция инсулина начинает снижаться и со временем приводит к относительному и/или абсолютному дефициту инсулина, критическому нарушению метаболизма углеводов и развитию стойкой гипергликемии.
В настоящее время представление о патогенезе СД 2 типа существенно расширилось и представляет более 11 звеньев (рис. 6.3, см. цв. вклейку), среди которых большое внимание уделяется нарушению эффектов инкретинов - семейства кишечных гормонов, из которых наиболее изученными являются глюкозоза-висимый инсулинотропный полипептид и глюкагоноподобный пептид-1 (ГПП-1), обладающие как инсулинотропным, так и глюкагонотропным эффектами. Хорошо обозначена роль почечных отклонений, характерных для СД, затрагивающих изменение фильтрационной, реабсорбционной, секреторной, метаболической функций, глюконеогенеза и способности утилизировать глюкозу. Описаны центральные механизмы регуляции углеводного метаболизма и пищевого поведения, роль гипофиза в регуляции гормональных и рецепторных нарушений, характерных для СД 2 типа.

Клиническая картина

Течение СД 2 типа многообразно и зависит от скорости снижения массы и функции β-клеток островков поджелудочной железы, что отражает соответствующую динамику гликемических показателей. Ранние этапы, затрагивающие выпадение ритма пульсовой волны и снижение острой (первой) фазы секреции инсулина, часто выявляются на преддиабетических стадиях, таких как *НГН* и/или *НТГ.* Потеря около 50% функциональной массы β-клеточных структур сопровождается резким снижением как первой, так и второй фазы инсулиново-го ответа, что характерно для выраженной гипергликемии и явного СД 2 типа (рис. 6.4, см. цв. вклейку). Согласно данным фундаментальных исследований последних лет, многие из этих дефектов потенциально обратимы в течение 5-летнего стажа СД при соответствующем вмешательстве.

Клинические симптомы СД 2 типа неспецифичны и разнообразны.

Типичные симптомы СД 2 типа стертые, складываются из клинических проявлений ИР, относительной/абсолютной недостаточности инсулина и обусловлены тяжестью синдрома гипергликемии. Наиболее часто пациенты отмечают такие симптомы, как полиурия (осмотический диурез вследствие глюкозурии), повышенная жажда, слабость и сонливость, похудение (реже), с возможным развитием тканевой дегидратации и гемоконцентрации, развитием метаболических отклонений (увеличение содержания ХС, ТГ, свободных жирных кислот и т.д.), кетоза и реже кетоацидоза. Нередко у де-компенсированных пациентов с СД 2 типа отмечаются склонность к гнойным инфекциям кожи или инфекциям мочеполовой системы, пародонтоз и т.п.

Однако следует помнить, что для СД 2 типа характерно длительное бессимптомное течение, типичные симптомы появляются значительно позже, чем имеют место диагностические титры повышенной глюкозы крови. У подавляющей доли больных СД 2 типа болезнь выявляется случайно или при плановых диспансерных обследованиях, в среднем спустя 3-5 лет с момента дебюта диабета. В связи с этим у больных уже с момента установления диагноза может быть обоснованная потребность в интенсивной комбинированной медикаментозной терапии вплоть до инсулина. Длительная хроническая гипергликемия на фоне отсутствия своевременной адекватной терапии способствует развитию продвинутых стадий

хронических осложнений, особенно со стороны сердечно-сосудистой системы, которые составляют ведущую причину преждевременной летальности.

Необходимо подчеркнуть, что более 85% больных имеют множественные факторы риска, к которым относятся избыточная масса тела и ожирение, АГ и атероген-ная дислипидемия, которые значительно опережают развитие СД. Ввиду этого присоединение гипергликемического фактора вносит весомый вклад в формирование и ускоренную прогрессию атеросклеротических заболеваний, поражения почек и сосудов нижних конечностей. В силу естественной (натуральной) прогрессии заболевания пациентам требуются систематический мониторинг и контроль метаболических показателей и особенно уровней HbA1c с целью своевременной интенсификации лечения и адаптации лечения к изменяющимся потребностям.
СД 2 типа

1. Составляет 80-90% общего числа случаев СД. Характерно постепенное нарастание гипергликемии и других метаболических отклонений, множественные кардиоваскулярные факторы риска, предиабетические стадии и длительный период невыявленного заболевания.

2. Развивается в большинстве случаев на фоне избыточного веса или ожирения, но в 20-30% может иметь место у худых.

3. Возраст начала заболевания - старше 35 лет, имеет место тенденция к «омоложению» заболевания.

4. Наследственность по СД отягощена.

5. Клиническая картина гипергликемии смазанная, неспецифична, симптоматика выражена умеренно.

6. Кетоацидоз наблюдается крайне редко, даже в дебюте.

7. На момент установления диагноза содержание инсулина в плазме чаще нормальное или повышенное (гипе-ринсулинемия).

8. Чувствительность инсулиновых рецепторов снижена.

9. Аутоантитела к β-клеткам отсутствуют.

10. При своевременном выявлении хорошая реакция на пероральные са-хароснижающие препараты (ПСП) в течение длительного времени.

Диагностика

Алгоритм диагностики сахарного диабета

Поскольку СД 2 типа длительно протекает бессимптомно, рекомендуется выполнение скрининговых исследований (гликемия натощак или ПГТТ). Проведение скрининга показано каждые 3 года всем лицам старше 45 лет, а при наличии указанных ниже факторов риска развития СД 2 типа скрининг рекомендуется проводить каждый год.

Группа повышенного риска развития СД 2 типа:

- избыточный вес или ожирение (ИМТ ≥25 кг/м^2 или ≥30 кг/м^2);
- ОТ >80 см у женщин и >94 см у мужчин;
- низкая физическая активность;
- СД у родителей или сибсов;
- ранее выявленные нарушения углеводного обмена - НГН или НТГ;

■ ГСД в анамнезе;

■ рождение ребенка с массой тела >4 кг;

■ АГ (≥140/90 мм рт.ст.);

■ ХС ЛПВП <1,0 ммоль/л (40 мг/дл) или концентрация ТГ >1,7 ммоль/л (150 мг/дл);
■ синдром поликистозных яичников;

■ заболевание сердечно-сосудистой системы на фоне атеросклероза;

■ возраст ≥45 лет.

Показано проведение ПГТТ, если результат однократного измерения гликемии натощак составляет 5,6-6,9 ммоль/л (100-125 мг/дл) или когда при гликемии натощак <5,6 ммоль/л (100 мг/дл) имеется обоснованное подозрение на НТГ.

Пероральный глюкозотолерантный тест

ПГТТ используется для диагностики СД 2 типа или НТГ, его следует выполнять спустя 8-14 ч после последнего приема пищи у отдохнувшего и выспавшегося пациента, в течение 3 дней употребляющего обычную диету с нормальным содержанием углеводов. Перед проведением теста следует уточить, не принимает ли пациент лекарственные препараты, которые могут повышать гликемию (ГК, тиазидные диуретики, некоторые β-АБ и др.).

Сначала определяют уровень глюкозы плазмы натощак, потом пациент выпива-

ет 75 г раствор глюкозы и через 120 мин после его приема вновь определяют уровень глюкозы плазмы (после нагрузки глюкозой). Чрезвычайно важно обращать внимание на среду, в которой определяли уровень гликемии (капиллярная кровь, цельная венозная кровь плазма венозной крови и т.д.), поскольку диагностические пороговые значения для глюкозы существенно разнятся. Так, нормальная концентрация глюкозы в плазме венозной крови через 120 мин <7,8 ммоль/л (140 мг/дл).

Не следует проводить диагностику гипергликемических состояний во время острой фазы другого заболевания (например, инфекции или ОКС), непосредственно после травм или операций или во время использования ЛС, которые могут повышать гликемию (ГК, тиазидные диуретики, некоторые β-АБ).

Диагностические критерии СД 2 типа (табл. 6.4).

Таблица 6.4. Диагностические критерии СД (ВОЗ, 1999-2013)

Время определения	Концентрация глюкозы крови ммоль/л	
	Цельная капиллярная кровь	Плазма венозной крови[1]
Натощак	≥6,1	≥7,0
Через 2 ч после ПГТТ	≥11,1	≥11,1
Или случайное определение[2]	≥11,1	≥11,1

Диагностика проводится на основании лабораторных определений уровня гликемии. Диагноз сахарный диабет (СД) следует подтвердить повторным определением гликемии в последующие дни, за исключением случаев несомненной гипергликемии с острой метаболической декомпенсацией или очевидными симптомами.
[1] Возможно использование сыворотки крови.

[2] При наличии классических симптомов гипергликемии.

В 2011 г. ВОЗ одобрила возможность определения уровня HbA1c для диагностики СД. В качестве диагностического критерия СД выбран уровень HbA1c ≥6,5. Однако крайне важно, чтобы определение HbA1c было выполнено с использованием метода,

сертифицированного в соответствии с National Glycohemoglobin Standardization Program (NGSP) или International Federation of Clinical Chemists (IFCC) и стандартизованного в соответствии с референсными значениями, принятыми в Diabetes

Control and Complications Trial (DCCT). Нормальным считается уровень HbA1c до 6,0%.

Согласно рекомендациям ВОЗ, уровень HbA1c 6,0-6,4% сам по себе не позволяет ставить какие-либо диагнозы, но не исключает возможности диагностики СД по уровню глюкозы крови. В случае отсутствия симптомов острой метаболической декомпенсации диагноз должен быть поставлен на основании двух цифр, находящихся в диабетическом диапазоне, например дважды определенный HbA1c или однократное определение HbA1c + однократное определение уровня глюкозы крови.

Требования к формулировке диагноза

СД 2 типа.

■ СД 2 типа.

■ Диабетические микроангиопатии:

- ретинопатия (указать стадию на правом глазу, на левом глазу);

- состояние после лазеркоагуляции сетчатки или оперативного лечения (если проводились) от... года;

- нефропатия (указать стадию ХБП и альбуминурии).

■ Диабетическая нейропатия (указать форму).

■ Синдром диабетической стопы (указать форму).

■ Диабетическая нейроостеоартропатия (указать стадию).

■ Диабетические макроангиопатии:

- ИБС (указать форму);

- цереброваскулярные заболевания (указать, какие);

- заболевания артерий нижних конечностей (указать критическую ишемию).

■ Сопутствующие заболевания, в том числе:
- ожирение (указать степень);

- АГ (указать степень, риск сердечнососудистых осложнений);

- дислипидемия;

- ХСН (указать ФК);

- НАЖБП (указать форму).

Важно! Понятие тяжести СД в формулировке диагноза исключено. Тяжесть СД определяется наличием осложнений, характеристика которых указана в диагнозе. Важно! В связи с введением индивидуализированных целей терапии понятия компенсации, субкомпенсации и декомпенсации в формулировке диагноза у пациентов с СД нецелесообразны. После полной формулировки диагноза следует указать индивидуальный целевой уровень гликемического контроля.

Дополнительные методы исследования Лабораторные исследования.

1. Уровень гликозилированного гемоглобина (HbA1c) - используется для оценки метаболической компенсации СД, отражает среднюю гликемию в течение 3 мес перед определением. Стоит принять во внимание другие состояния, влияющие на результат или затрудняющие его интерпретацию - гемоглобинопатии, анемии различного генеза, состояние после переливания эритроцитарной массы, гипертриглицеридемию, гипербили-рубинемию, почечную недостаточность, прием салицилатов в больших дозировках, использование препаратов, стимулирующих эритропоэз, беременность.

2. Концентрация фруктозамина - отражает среднюю гликемию в течение последних 3 нед (период полураспада альбумина), определяется редко, например, когда процент HbA1c недостоверен или когда необходима краткосрочная оценка компенсации гликемии (например, у беременных).

3. АТ к островковым клеткам - определяют для исключения аутоиммунной этиологии СД:

а) к декарбоксилазе глютаминовой кислоты (anti-GAD65);

б) к тирозинфосфатазам (IA-2, IA-2β);

в) к эндогенному инсулину (IAA);

г) АТ к транспортеру цинка (Zn8);

д) к разным цитоплазматическим антигенам β-клеток (ICA; называют также АТ к клеткам островков Лангерганса), все реже определяются из-за низкой специфичности.

4. Кетоновые тела в моче или их повышенная концентрация в сыворотке.

Терапевтические цели при сахарном диабете 2 типа

Выбор индивидуальной гликемической цели лечения

Выбор индивидуальных целей лечения зависит от возраста пациента, ожидаемой продолжительности жизни, функциональной зависимости, наличия атеросклеротических ССЗ и риска тяжелой гипогликемии. Для большинства взрослых пациентов с СД 2 типа адекватным является целевой уровень HbA1c менее 7,0% (табл. 6.4).

Следует учитывать, что биологический и паспортный возраст часто не совпадают, поэтому определения молодого, среднего и пожилого возраста относительно условны. В то же время существует понятие «ожидаемой продолжительности жизни», которая в большей степени, чем возраст, позволяет определить общее состояние пациента и клиническую значимость развития у него осложнений. Следует учесть, что даже в пожилом возрасте ожидаемая продолжительность жизни может быть достаточно высокой, и в этих случаях не следует допускать завышения индивидуальных целей лечения.

Таблица 6.5. Алгоритм индивидуализированного выбора целей терапии по HbA1c[1, 2]

Категории пациентов	Молодой возраст	Средний возраст	Пожилой возраст			
			Функцио нально независимые	Функционально зависимые		
Клинические характеристики/риски				Без старческой астении и/или деменции	Старческая астения и/или деменция	Завершающий этап жизни
Нет атеросклеротических ССЗ[3] и/или риска	<6,5%	<7,0%	<7,5%	<8,0%	<8,5%	Избегать гипогли-кемий

тяжелой гипогликемии[4]						и симптомов гипергликемии
Есть атеросклеротические ССЗ и/или риск тяжелой гипогликемии	<7,0%	<7,5%	<8,0%			
При низкой ожидаемой продолжительности жизни (<5 лет) цели лечения могут быть менее строгими						

[1] Данные целевые значения не относятся к детям, подросткам и беременным женщинам.

[2] Нормальный уровень в соответствии со стандартами DCCT: до 6%.

[3] ИБС (ИМ в анамнезе, шунтирование/стентирование КА, стенокардия); нарушение мозгового кровообращения в анамнезе; заболевания артерий нижних конечностей (с симптоматикой).

[4] Основными критериями риска тяжелой гипогликемии являются: тяжелая гипогликемия в анамнезе, бессимптомная гипогликемия, большая продолжительность СД, ХБП С3-5, деменция.

Функциональные категории пожилых больных сахарным диабетом

Пациенты пожилого и старческого возраста могут значительно отличаться друг от друга по уровню функциональной активности, характеризующей наличие и степень зависимости от посторонней помощи (табл. 6.6; 6.7).

1. Категория пациентов: функционально независимые.

Пациенты, которые не нуждаются в помощи при выполнении мероприятий повседневной активности или нуждаются в ней в минимальном объеме (например, при необходимости добраться до мест, расположенных вне привычной дистанции).

Таблица 6.6. Целевые уровни показателей липидного обмена

Категория больных	Целевые значения ХС ЛПНП, ммоль/л[1]
Очень высокого риска[2]	<1,8[3]
Высокого риска[2]	<2,5[3]
Прогрессирование атеросклеротического поражения артерий, развитие ОКС или критической ишемии нижних конечностей, несмотря на достижение уровня ХС ЛПНП <1,8 ммоль/л	<1,5

[1] Перевод из ммоль/л в мг/дл: ммоль/л × 38,6 = мг/дл. [2] Пациенты с атеросклеротическими ССЗ или с ПУ или с большими факторами риска (курение, выраженная гиперхолестеринемия, выраженная АГ). [3] Или снижение ХС ЛПНП на 50% и более от исходного уровня при отсутствии достижения целевого уровня.

Таблица 6.7. Целевые уровни показателей артериального давления

Возраст	САД*, мм рт.ст.	ДАД*, мм рт.ст.
18-65 лет	≥120 и <130	≥70 и <80
>65 лет	≥130 и <140	

* Нижняя граница целевых показателей АД относится к лицам на антигипертензивной терапии.

2. Категория пациентов: функционально зависимые.

Пожилые люди, регулярно нуждающиеся в посторонней помощи в ежедневной активности по причине ухудшения их функционального статуса. Для них характерны более низкая ожидаемая продолжительность жизни и более высокий риск госпитализаций. Отдельного рассмотрения требуют две подгруппы пациентов - с синдромом старческой астении и с деменцией.

Подкатегория A: старческая астения - ассоциированный с возрастом синдром, основными клиническими проявлениями которого являются повышенная утомляемость, непреднамеренная потеря веса, снижение мобильности и мышечной силы. В основе развития старческой астении лежит саркопения - возраст-ассоциирован-ная мышечная атрофия.

Подкатегория B: деменция. Пациенты с деменцией имеют тяжелые нарушения когнитивных функций - памяти, мышления, внимания, ориентации во времени и в пространстве и т.д., что приводит к постепенной потере способности к самообслуживанию и зачастую сопровождается развитием поведенческих и психических нарушений. При этом в физическом отношении пациенты с деменцией могут оставаться длительное время достаточно сохранными.
3. Категория пациентов: завершающий этап жизни.

Ожидаемая продолжительность жизни менее 6 мес.

Лечение

Общие принципы.

1. Обучение пациентов, которое является обязательным для успешного лечения.

2. Немедикаментозное лечение - здоровый образ жизни, включающий в себя дробное здоровое питание, направленное на снижение веса, регулярную физическую активность, отказ от употребления алкоголя и курения табака, а также забота об оптимальном режиме сна и избегание стресса.

3. Медикаментозная терапия - перо-ральные или инъекционные противо-диабетические лекарственные препараты, фиксированные комбинации.

4. Многофакторное управление СД 2 типа - включает модификацию факторов риска ССЗ, особенно контроль АД и нарушений липидного обмена.

5. Лечение осложнений заболевания. Обучение.

1. Обучение пациентов является таким же важным, как диета, физическая активность и фармакотерапия.

2. Цель: выработка у больного поведения, которое обеспечило бы сотрудничество при групповом лечении; обучение использованию устройств для введения инсулина и мониторинга гликемии.

3. При СД осуществляется индивидуальное и коллективное обучение, лучше всего параллельно. Занятия в группе являются более эффективными, чем индивидуальные, полезны так называемые группы поддержки. Индивидуальное обучение позволяет подойти к индивидуальным целям лечения, а также учесть специфические проблемы отдельных пациентов; является необходимым в особых ситуациях, в случае редко используемых методов лечения (например, индивидуальные инсулиновые помпы), у больных после бариатрических операций и у диализных больных. Больных СД 2 типа от начала заболевания следует подготовить к его прогрессирующему течению, нуждающемуся в постепенных модификациях лечения.
4. Повторяйте обучение и постоянно контролируйте его эффективность - не только знания больного, но, прежде всего, насколько он справляется с болезнью самостоятельно.

Диетотерапия

Всех пациентов с СД 2 типа необходимо обучать общим принципам здорового образа жизни, включающего рациональное питание и оптимальную физическую нагрузку,

которые следует адаптировать к потребностям и предпочтениям отдельных пациентов.

Питание должно быть низкокалорийным, сбалансированным, дробным, регулярным.

■ Питание должно быть частью терапевтического плана и способствовать достижению метаболических целей при любом варианте медикаментозной сахароснижающей терапии. В то же время, поскольку питание является важной составляющей образа жизни и оказывает сильное влияние на качество жизни, при формировании рекомендаций по питанию должны учитываться персональные предпочтения. В целом речь идет не о жестких диетических ограничениях, которые трудно реализовать на долгосрочной основе, а о постепенном формировании стиля питания, отвечающего актуальным терапевтическим целям.

■ Всем пациентам с избыточной массой тела/ожирением рекомендуется ограничение калорийности рациона с целью умеренного снижения массы тела. Это обеспечивает положительный эффект в отношении гликемического контроля, липидов и АД, особенно в ранний период заболевания. Достижение снижения массы тела наиболее эффективно при одновременном применении физических нагрузок и обучающих программ.

■ Резкие, нефизиологические ограничения в питании и голодание противопоказаны.

■ Идеального процентного соотношения калорий из белков, жиров и углеводов для всех пациентов с СД не существует. Рекомендации формируются на основе анализа актуального образца питания и метаболических целей. Как правило, полезным для снижения массы тела может быть максимальное ограничение жиров (прежде всего животного происхождения) и сахаров; умеренное (в размере половины привычной порции) - продуктов, состоящих преимущественно из сложных углеводов (крахмалов) и белков; неограниченное потребление - продуктов с минимальной калорийностью (в основном богатых водой и клетчаткой овощей).

■ Учет потребления углеводов важен для достижения хорошего гликемического контроля. Если пациент с СД 2 типа получает инсулин короткого действия, оптимальным подходом является обучение подсчету углеводов по системе «хлебных единиц». В других случаях может быть достаточно практически ориентированной оценки.

■ С точки зрения общего здоровья следует рекомендовать потребление углеводов в составе овощей, цельнозерновых, молочных продуктов, в противовес другим источникам углеводов, содержащим дополнительно насыщенные или трансжиры, сахара или натрий. Важно также включать в рацион продукты, богатые моно- и полиненасыщенными жирными кислотами (рыба, растительные масла).

■ Не доказана польза от употребления в виде препаратов витаминов (в отсутствие признаков авитаминоза), антиоксидантов, микроэлементов, а также каких-либо пищевых добавок растительного происхождения при СД.

■ Допустимо умеренное потребление некалорийных сахарозаменителей.

■ Употребление алкогольных напитков возможно в количестве не более 1 условной единицы для женщин и 2 условных единиц для мужчин в сутки (но не ежедневно) при отсутствии панкреатита, выраженной нейропатии, гипертригли-церидемии, алкогольной зависимости. Одна условная единица соответствует 15 г этанола, или примерно 40 г крепких напитков, или 140 г вина, или 300 г пива. Употребление алкоголя увеличивает риск гипогликемии, в том числе отсроченной, у тех пациентов, которые получают секретагоги и инсулин. Необходимы обучение и постоянный контроль знаний о профилактике гипогликемий. Качественный состав пищи (макрону-

триенты).

■ Углеводы - не следует строго придерживаться принципа потребления единого для всех процента углеводов в диете, так как отсутствуют исчерпывающие научные данные, позволяющие очертить оптимальное значение для всех больных; рекомендовано индивидуальное планирование диеты, в том числе зависящее от степени физической активности, а также от пищевых предпочтений и вида потребляемых углеводных продуктов. Обычно углеводы должны составлять ≈50% энергетической потребности. У лиц с очень высокой физической активностью энергетическая потребность повышена, в то же время у лиц с небольшой физической активностью потребление калорий углеводного происхождения может быть ниже. Гликемический индекс - это показатель, который позволяет классифицировать пищевые продукты, содержащие углеводы, в зависимости от их влияния на постпрандиальную гликемию (гликеми-ческий индекс тем выше, чем выше влияние на гликемию). Следует рекомендовать продукты, содержащие углеводы с низким гликемическим индексом (<55), в том числе прежде всего цельнозерно-вые злаковые продукты, и в то же время практически полностью исключить из диеты простые углеводы, которые очень быстро всасываются и вызывают выраженное и при этом трудно контролируемое постпрандиальное повышение гликемии. Гликемический индекс имеет меньшее значение при выборе овощей и фруктов, содержащих мало углеводов. Содержание клетчатки в диете должно составлять 25-50 г/сут (или 15-25 г на 1000 ккал). Можно применять подсластители в дозах, рекомендованных производителями, но пищевой сахар (сахарозу) запрещается заменять фруктозой.

■ Белок - 15-20% общей энергетической ценности диеты (1 - 1,5 г/кг массы тела в сутки); у пациентов с СД 2 типа и с избыточной массой тела может составлять 20-30% калорийности редукционной диеты (не применять у пациентов с диабетической нефропатией). Максимальное содержание белка для пациентов с ХБП составляет 0,8-1 г/кг массы тела, у беременных - 1,3 г/кг массы тела, а у лихорадящих больных и реконвалесцентов - до 1 г/кг массы тела. Предпочтение отдается растительным белкам, а также рыбе и птице.

■ Жиры - 30 - 35% общей энергетической ценности диеты, с ограничением насыщенных жиров; потребление ХС следует ограничить до <300 мг/сут [<200 мг/сут, если ХС-ЛПНП ≥2,6 ммоль/л (100 мг/дл)].

■ Поваренная соль - до 5 г/сут.

■ Витамины и микроэлементы - показания к применению отсутствуют, если не развивается их дефицит, за исключением заместительной терапии витамином D (согласно рекомендациям для популяции в целом), а для беременных - приема фолиевой кислоты.

Физическая нагрузка

Учитывая огромную пользу для пациентов с СД, физические нагрузки являются незаменимой частью лечения; они должны быть регулярными и адаптированными к возможностям пациента, проводиться по крайней мере каждые 2-3 дня, а лучше всего ежедневно.

1. Рекомендации по физической активности.

■ Регулярная физическая активность при СД 2 типа улучшает компенсацию углеводного обмена, помогает снизить и поддержать массу тела, уменьшить выраженность ИР и степень висцерального ожирения, способствует улучшению дислипидемии, повышению сердечнососудистой тренированности.

■ Физическая активность подбирается индивидуально, с учетом возраста больного, осложнений СД, сопутствующих заболеваний, а также переносимости.

■ Рекомендуются аэробные физические упражнения продолжительностью 30- 60 мин, предпочтительно ежедневно, но не менее 3 раз в неделю. Суммарная продолжительность - не менее 150 мин в неделю.

■ Противопоказания и меры предосторожности - в целом такие же, как для физической активности при СД 1 типа, определяются наличием осложнений СД и сопутствующих заболеваний.

■ Дополнительные факторы, ограничивающие физическую активность при СД 2 типа: ИБС, болезни органов дыхания, суставов и др.

■ Риск ИБС требует обязательного проведения ЭКГ (по показаниям - нагрузочных проб и т. д.) перед началом программы физической активности.

2. Принципы безопасного осуществления физической нагрузки при СД 2 типа.

■ Систематическая физическая нагрузка является одним из базовых методов коррекции гипергликемии при СД 2 типа силу улучшения утилизации углеводов тканями, уменьшения массы тела и снижения периферической резистентности тканей к инсулину.

■ Риск гипогликемии на фоне физической активности у больных СД 2 типа, леченных диетой и пероральными ПСП (кроме препаратов сульфонилмочевины), небольшой (лица с избыточным весом и ожирением должны избегать потребления дополнительных углеводов во время нагрузки). У больных СД 2 типа, получающих инсулин или препараты сульфонилмочевины, длительно стимулирующие секрецию инсулина, ФА может вызвать гипогликемию. В таких случаях требуется коррекция дозы препаратов лечения или профилактический прием углеводсодержащей пищи.

■ Если уровень гликемии составляет >13,0 ммоль/л, интенсивные ФА не рекомендуются, а если >16,7 ммоль/л (300 мг/дл), больной должен определить при помощи тест-полоски кетоновые тела в моче и в случае обнаружения кетонурии избегать нагрузки (интенсивная нагрузка может вызвать или резко усилить гипергликемию и кетоз).

Фармакологическое лечение

1. Старые, «классические», «традиционные» противодиабетические препараты (см. табл. 6.8). А. Производные сульфонилмочевины (ПСМ) *глибенкламид, гликлазид, глимепирид, гликвидон),* динамика HbA1c 1,0-2,0%, стимулируют β-клетки поджелудочной железы к увеличению секреции инсулина путем связывания с рецептором SUR1, калий АТФ зависимые Са-каналы клеточной мембраны β-клеток, характеризуются быстрым и мощным гипогликемизирующим действием, чаще большой продолжительностью действия. Однако ПСМ вызывают высокий риск гипогликемических реакций, может происходить развитие резистентности к их эффекту, способствуют прибавке массы тела, не имеют плейо-тропных эффектов. Противопоказаны при почечной (кроме гликлазида, глиме-пирида и гликвидона) и печеночной недостаточности, кетоацидозе, беременности и лактации.

Б. Производные бигуанидов *(метформин),* динамика HbA1c 1,0-2,0%, ингибирует печеночную продукцию глюкозы, увеличивает анаэробный метаболизм глюкозы, повышает чувствительность к инсулину, способствует стабилизации веса, улучшению липидного профиля и снижению АД. Доказана кардиоваску-лярная протекция на фоне его применения, снижает риск ИМ у пациентов с СД 2 типа и ожирением. В последние годы описаны кишечные эффекты метформина на микробиоту, всасывание макронутриен-тов в ЖКТ, на выработку инкретиновых гормонов (ГПП-1) и др. Характеризуется низким риском гипогликемии, доступен в фиксированных комбинациях с ПСМ, ингибиторами дипептидилпептидазы IV (иДПП-4), ингибиторами

натрийглюкоз-ных котранспортеров 2-го типа (иНГЛТ-2), экономически доступен. Среди основных побочных эффектов выделяют желудочно-кишечный дискомфорт, риск развития лактат-ацидоза (редко), риск развития дефицита витамина В 12 при длительном применении. Противопоказан при СКФ <30 мл/мин/1,73 м^2 (при СКФ 30-45 мл/мин/1,73 м^2 доза быть уменьшена), при печеночной недостаточности, ОКС, заболеваниях, сопровождающихся гипоксией, алкоголизме, ацидозе любого ге-неза, беременности и лактации. Препарат должен быть отменен в течение 2 сут до и после выполнения рентгеноконтрастных процедур, больших оперативных вмешательств.

В. Ингибиторы α-глюкозидазы *(акар-боза),* динамика HbA1c 0,5-0,8%, имеет большее сродство к α-глюкозидазе (ферменту щеточных каемок ворсинок кишечника), чем олигосахариды, вызывая временную, почти полную блокаду ее действия, что замедляет финальный этап ферментативного расщепления полисахаридов, олигосахаридов и некоторых дисахаридов (мальтозы, сахарозы). Обладает низкой эффективностью при 3-кратном приеме в сутки, имеет низкий риск гипогликемий, практически не используется для лечения СД 2 типа, но снижает риск развития СД 2 типа у лиц с НТГ. Не влияет на массу тела, очень часто вызывает желудочно-кишечный дискомфорт. Противопоказаны при заболеваниях ЖКТ, почечной и печеночной недостаточности, кетоацидозе, беременности и лактации.

2. Инновационные противодиабетиче-ские препараты.

А. Агонисты ядерных рецепторов PPAR-γ *пиоглитазон, росглитазон),* динамика HbA1c 0,5-1,4%, так называемые глитазоны, или производные тиазоли-диндиона, - снижают резистентность к инсулину в клетках жировой ткани, скелетных мышц и немного в печени путем увеличения пула белков транспортеров глюкозы (семейства GLUT), тем самым снижая концентрацию свободных жирных кислот и глюкозы в крови. Не вызывают гипогликемиче-ских реакций, снижают риск развития макрососудистых осложнений (пиогли-тазон), улучшают липидный спектр крови, однако способствуют прибавке массы тела, развитию периферических отеков, увеличивают риск переломов трубчатых костей у женщин. Противопоказаны при заболеваниях печени, отеках любого генеза, СН любого ФК, ОКС, ИБС в сочетании с приемом нитратов, кето-ацидозе, в комбинации с инсулином (за исключением подтвержденных случаев выраженной ИР), при беременности и лактации.

Б. иДПП-4 - так называемые глиптины *линаглиптин, саксаглиптин, сита-глиптин, алоглиптин, вилдаглиптин, гозоглиптин, эвоглиптин),* динамика HbA1c 0,5-1,0%, селективные иДПП-4, блокируют инактивацию двух эндогенных инкретинов - ГПП-1 и глюкозозависимо-го инсулинотропного полипептида (ГИП), повышают чувствительность β-клеток к глюкозе. Обладают глюкозозависимым действием на преимущественно пранди-альную секрецию инсулина, снижают повышенный уровень глюкагона, характеризуются низким риском гипогликемий, стабилизируют массу тела, имеют потенциальный протективный эффект в отношении β-клеток, доступны в фиксированных комбинациях с метформином и иНГЛТ-2. Обладают высокой безопасностью при любом возрасте и высокой коморбидности, возможно применение на всех стадиях ХБП, включая терминальную с соответствующим снижением дозы (линаглип-тин без снижения дозы), при печеночной недостаточности (кроме саксаглипти-на, линаглиптина), при СН; противопоказаны при кетоацидозе, беременности и лактации.

В. Агонисты рецептора ГПП-1, динамика HbA1c 0,8-1,8%, инъекционные формы для п/к введения (производные экзендина - *эксенатид, эксенатид пролонгированного действия;* аналоги человеческого ГПП-1 - *лираглутид, ликсисенатид и дулаглутид)* создают фармакологические концентрации ГПП-1, устойчивого к разрушению ДПП-4, активируют рецепторы ГПП-1, которые находятся в тканях поджелудочной железы, миокарда, почках, сосудах,

легких. В результате увеличивается глюкозозависимая секреция инсулина и глюкозозависимо подавляется гиперсекреция глюкагона, замедляется моторика желудка, уменьшается аппетит, влияют на функцию почек и миокард. Характеризуются высокой противодиабетической эффективностью, низким риском гипогликемий, снижением массы тела, снижением АД, потенциальным протективным эффектом в отношении β-клеток и почек. Рекомендованы к приоритетному назначению пациентам с атеросклероти-ческими ССЗ (лираглутид, дулаглутид) с целью вторичной профилактики. Доступны в фиксированных комбинациях с базальными инсулинами. Основными побочными явлениями считаются желудочно-кишечный дискомфорт, тошнота, потенциальный риск обострения панкреатита. Противопоказаны при тяжелой почечной и печеночной недостаточности, кетоацидозе, беременности и лактации.

Г. иНГЛТ-2 *дапаглифлозин, эмпа-глифлозин, канаглифлозин, ипраглифлозин, эртуглифлозин),* динамика HbA1c 0,8-0,9%, так называемые глифлозины, которые высокоселективно блокируют белки-транспортеры глюкозы 2 типа, отвечающие за реабсорбцию ~90% глюкозы из первичной мочи, и таким образом ограничивают реабсорбцию глюкозы и натрия в проксимальных канальцах нефрона. В результате их применение увеличивает выведение избытка глюкозы с мочой, снижая ее уровень в кровотоке без повышения риска гипогликемий. Выраженность гипогликемизирующего эффекта зависит от уровня гипергликемии (чем выше уровень глюкозы, тем более значима ее динамика), однако не связана с количеством инсулина в крови и функцией β-клеток поджелудочной железы. Они способствуют снижению массы тела и умеренному снижению АД. Исследования показывают значительное снижение риска госпитализаций по поводу СН, нефро-протекцию. Доступны в фиксированных комбинациях с метформином и иДПП-4. Рекомендованы к приоритетному назначению пациентам с атеросклеротическими ССЗ для вторичной профилактики. Среди побочных эффектов отмечают риск урогенитальных инфекций, гиповолемии, кетоацидоза, ампутаций нижних конечностей и переломов (канаглифлозин). Противопоказаны при кетоацидо-зе, беременности, лактации, снижении СКФ <45 мл/мин/1,73 м^2, при хронических урогенитальных инфекциях. Есть возрастные ограничения у лиц пожилого возраста (см. инструкцию к применению) и при приеме мочегонных средств. Препарат должен быть отменен в течение 2 сут до и после выполнения рентгеноконтраст-ных процедур и больших оперативных вмешательств.

3. Инсулинотерапия, HbA1c 1,5-3,5%. Характеризуется самой высокой гипогликемизирующей эффективностью, высоким риском гипогликемий, способствует прибавке массы тела, требует дополнительного обучения, тщательного соблюдения рекомендаций по образу жизни, частому самоконтролю гликемии. Доступна в инъекционной форме для п/к введения. Перед плановым переводом больного на инсулинотерапию необходимо обучить пациента методам самоконтроля гликемии, предупредить о возможности гипогликемии, информировать о ее симптомах и методах устранения и профилактики, пересмотреть принципы питания (научить учитывать количество углеводов при использовании пранди-ального инсулина или готовых смесей/ комбинаций).

Таблица 6.8. Основные характеристики лекарственных препаратов, применяемых для лечения сахарного диабета 2 типа

	Бигуаниды (метформин)	Производные сульфонилмочевины	иДПП-4	Агонисты ГПП-1 рецептора	иНГЛТ-2	Тиазолидиндионы (пиоглита-зон)
Механизм	Активация АМФ-киназы	Закрытие КАТФ-каналов в клеточной мембране β-клеток	Ингибирование активности ДПП-4 и увеличение	Стимуляция рецепторов ГПП-1	Селективное ингибирование котранспортера глюкозы 2-го типа,	Стимуляция специфических ядерных рецепторов

		поджелудочной железы	концентрации ГПП-1 и ГИП после еды		зависимого от ионов натрия в проксимальных канальцах почек	перокси-сом PPAR-δ
Эффект	Уменьшение производства глюкозы в печени; улучшение периферической чув-ствитель-ности к инсулину	Увеличение секреции инсулина	Увеличение концентрации инсулина, выделяемого в зависимости от уровня гипергликемии	Увеличение секреции инсулина в зависимости от уровня гипергликемии, торможение аппетита	Стимуляция глюко-зурии через блокирование реаб-сорбции глюкозы из первичной мочи	Повышение чувствительности тканей к инсулину
Сила гипо-гликеми-ческого действия[3]	Большая ↓HbA1c 1,0-2,0%	Большая ↓HbA1c 1,0-2,0%	Умеренная ↓HbA1c 0,5-1,0%	Большая ↓HbA1c 0,8-1,8%	Умеренная ↓HbA1c 0,8-0,9%	Умеренная ↓HbA1c 0,5-1,4%
Влияние на гликемию натощак	↓ 60-70	↓ 60-70	↓ 50	↓ 50	↓ 20-30	↓ 50
Влияние на инсулин плазмы	↓	↑↑	↑	↑↑	↓	↓
Риск развития гипогликемии	0	↑	0	0	0	0
Влияние на массу тела	↓ или 0	↑	0	↓↓	↓	↑
Побочные эффекты	Желудоч-но-кишеч-ные расстройства, диарея	Гипогликемия, увеличение массы тела	Крапивница, отек Квинке (редко)	Желудоч-но-кишеч-ные расстройства (тошнота, рвота)	Грибковые инфекции половых органов, повышенная жажда; редко - эугликеми-ческий диабетический кетоацидоз	Задержка жидкости в организме и отеки, увеличение массы тела, повышенный риск переломов трубчатых костей
	Бигуаниды (метформин)	Производные сульфонилмочевины	иДПП-4	Агонисты ГПП-1 рецептора	иНГЛТ-2	Тиазолидиндионы (пиоглитазон)
Противопоказания	Диабетические комы, недостаточность органов (сердца, головного мозга, печени, почек, дыхательная), ацидоз, гипоксия, обезвоживание, алкоголизм	Диабетические комы, недостаточность органов (сердца, печени, почек), беременность	Беременность, почечная недостаточность, печеночная недостаточность	Беременность, желудочно-кишечная нейро-патия, отсутствие резерва β-клеток	Беременность, почечная недостаточность (СКФ <60)	Беременность, СН, печеночная недостаточность

↑ - увеличение; ↓ - уменьшение; 0 - без влияния. [a] Степень снижения уровня HbA1c зависит от дозы и от базового уровня HbA1c.

А. Показания к инсулинотерапии при СД 2 типа.

- Пациентам с впервые выявленным СД 2 типа при уровне HbA1c, превышающем индивидуальный целевой уровень более чем на 2,5% и наличии выраженной клинической симптоматики метаболической декомпенсации, для улучшения гликемического контроля.

- Пациентам с анамнезом СД 2 типа при отсутствии достижения индивидуальных целей гликемического контроля на фоне лечения оптимальными дозами других

сахароснижающих препаратов или их комбинаций для улучшения гликемического контроля.

- При наличии противопоказаний к назначению или непереносимости других сахароснижающих препаратов.

- При кетоацидозе.

- При необходимости оперативного вмешательства, острых интеркур-рентных и обострениях хронических заболеваний, сопровождающихся декомпенсацией углеводного обмена.

Б. Виды инсулина.

Чаще всего для лечения пациентов с СД 2 типа используется базальная ин-сулинотерапия, хотя выбор препаратов и тактику инсулинотерапии следует осуществлять индивидуально, учитывая образ жизни пациента и его потребности и предпочтения.

- Классификация на основании химического строения.

Рекомбинантный генно-инженерный человеческий инсулин и аналоги человеческого инсулина.

- Классификация на основании продолжительности действия.

1. Прандиальный (пищевой) инсулин (табл. 6.9).

А. Быстродействующие аналоги инсулина - п/к инъекции, чаще всего сразу перед началом употребления пищи, обычно 3 р/день.

Таблица 6.9. Характеристика препаратов инсулина

Вид инсулина	Международное непатентованное название	Торговые названия, зарегистрированные в России	Действие		
			начало	пик	длительность
Ультракороткого действия (аналоги инсулина человека)	Инсулин лизпро	Хумалог	Через 5-15 мин	Через 1-2 ч	Через 4-5 ч
	Инсулин аспарт	НовоРапид			
	Инсулин глулизин	Апидра			
Короткого действия	Инсулин растворимый Человеческий генно-инженерный	1. Актрапид НМ 2. Хумулин Регуляр 3. Инсуман Рапид ГТ 4. Биосулин Р 5. Инсуран Р 6. Генсулин Р 7. Ринсулин Р 8. Росинсулин Р 9. Хумодар Р 100 Рек 10. Возулим Р 11. Моноинсулин ЧР	Через 20-30 мин	Через 2-4 ч	Через 5-6 ч

Б. Человеческий инсулин короткого действия (нейтральный инсулин) - вводится п/к за 30 мин до основного приема пищи, 3 р/день. С учетом большей продолжительности действия требует дополнительных приемов пищи (перекусов). 2. Базальный инсулин (табл. 6.10).

А. Инсулины средней продолжительности действия (NPH) - п/к инъекции в сочетании с другими ПСП, или аналогами ГПП-1, или инсулином короткого действия, вводится обычно 2 р/день (утром и вечером).

Б. Аналоги инсулина пролонгированного действия - п/к инъекции обычно используются

1 р/день (утром или вечером, в одно и то же время); инсулин детемир может вводиться 1 или

2 р/день п/к (утром и вечером) в зависимости от индивидуальной потребности. Преимуществом является равномерная концентрация в крови без выраженного пика действия, что облегчает достижение компенсации СД 2 типа, а также ассоциируется с меньшим риском гипогликемических реакций. Самым новым лекарственным препаратом из этой группы является аналог инсулина ультрапрод-ленного действия - инсулин деглудек, способный поддерживать стабильную концентрацию базального инсулина в крови даже при нарушении времени и режима введения инсулина.
3. Инсулиновые смеси (комбинированные инсулины, двухфазные) (табл. 6.11).

А. Аналоговая смесь - п/к инъекции быстродействующего аналога инсулина с протаминовой суспензией этого аналога с пролонгированным действием.

Б. Смесь человеческих инсули-нов - п/к инъекции короткодействующего инсулина с инсулином среднепролонгиро-ванного действия.

Таблица 6.10. Характеристика препаратов инсулина

Вид инсулина	Международное непатентованное название	Торговые названия, зарегистрированные в России	Действие		
			начало	пик	длительность
Средней продолжительности действия	Инсулин изофан человеческий генно-инженерный	1. Протафан НМ 2. Хумулин НПХ 3. Инсуман Базал ГТ 4. Биосулин Н 5. Инсуран НПХ 6. Генсулин Н 7. Ринсулин НПХ 8. Росинсулин С 9. Хумодар Б 100 Рек 10. Протамин инсулин ЧС	Через 2 ч	Через 6-10 ч	Через 12-16ч
Длительного действия (аналоги инсулина человека)	Инсулин гларгин	Лантус	Через 1-2 ч	Не выражен	До 29 ч До 36 ч До 24 ч
		Туждео			
	Инсулин детемир	Левемир			
Сверхдлительного действия (аналоги инсулина человека)	Инсулин деглудек	Тресиба	Через 30-90 мин	Отсутствует	Более 42 ч

Таблица 6.11. Характеристика препаратов инсулина

Вид инсулина	Международное непатентованное название	Торговые названия, зарегистрированные в России	Действие		
			начало	пик	длительность
Готовые смеси инсулинов короткого	Инсулин двухфазный	1. Хумулин МЗ	Такие же, как у инсулинов короткого действия и НПХ-		

действия и НПХ-инсулинов	человеческий генно-инженерный	2. Инсулин Комб 25 ГТ 3. Биосулин 30/70 4. Генсулин М30 5. Росисулин М микс 30/70 6. Хумодар К25 100 Рек 7. Вазулим 30/70	инсулинов, т.е. в смеси они действуют раздельно
Готовые смеси аналогов инсулина ультракороткого действия и протаминиро-ванных аналогов инсулина ультракороткого действия	Инсулин лиз-про двухфазный	1. Хумалог Микс 25 2. Хумалог Микс 50	Такие же, как у аналогов инсулинов ультракороткого действия НПХ-инсулинов, т.е. в смеси они действуют раздельно
	Инсулин аспарт двухфазный	Новомикс	
Готовые комбинации аналогов инсулина сверхдлительного действия и аналогов инсулина ультракороткого действия	Инсулин деглю-дек + инсулин аспарт в соотношении 70/30	Райзодег	Такие же, как у аналогов инсулина сверхдлительного действия и аналогов инсулина ультракороткого действия, т.е. в комбинации они действуют раздельно

Каждый инсулин, содержащийся в смеси, достигает своего пика действия в разное время, т.е. одна инъекция вызывает появление 2 пиков концентрации инсулина в крови. Величина этих пиков зависит от пропорции составляющих выбранного препарата и дозы. Пик, связанный с действием быстроили короткодействующего инсулина, является более высоким, а его продолжительность - более короткой. Инъекции инсулиновых смесей делают 2 р/день, перед каждым пиком действия инсулина больной должен принять пищу. Часто используются у пожилых и менее дееспособных пациентов, у которых целевые значения HbA1c умеренные, и приоритетом является безопасность терапии.

В. Схемы и способы инсулинотерапии.

Не следует откладывать инсулинотерапию при недостижении целевых значений гликемического контроля с целью профилактики развития микро- и ма-крососудистых диабетических осложнений. Во всех схемах инсулинотерапии при СД 2 типа одновременно следует назначать метформин, при отсутствии противопоказаний.

1.Базальная инсулинотерапия: комбинированное лечение СД с применением ПСП (чаще всего метформина) 1 инъекции инсулина, имитирующего базальную секрецию инсулина [инсулин среднепролонгированного действия (NPH) или его аналог длительного действия, применение которого связано с меньшим риском ночной и тяжелой гипогликемии]. Это наиболее рекомендованная, обоснованная и часто применяемая схема инициации инсулинотерапии при СД 2 типа, которая позволяет в течение многих лет поддерживать целевую компенсацию СД без сложных схем и существенного изменения образа жизни. Начальная доза базального инсулина, вводимая 1 раз в день, может составлять 10 ЕД или 0,2 ЕД/кг; последующая титрация дозы инсулина осуществляется 1 раз в 3-7 дней по 2 ЕД по уровню гликемии натощак.

2. Использование инсулиновых смесей: частая схема инсулинотерапии СД 2 типа. Преимущества - простой режим, небольшое количество инъекций (обычно 2), что облегчает лечение пожилых и недееспособных лиц. Недостатки - часто неспособность достижения более жестких целей компенсации СД, а также отсутствие гибкости в изменении доз инсулина.

3. Модель базаль-плюс: следующий шаг интенсификации базальной инсулино-терапии, рекомендуемый для улучшения результатов терапии. Рекомендуют постепенный переход интенсивной инсулинотерапии у пациентов с СД 2 типа, вводя сначала 1 инъекцию инсулина короткого действия или ультракороткого аналога перед приемами пищи, в последующем постепенно увеличивая количество инъекций этого инсулина до 3 перед всеми основными приемами пищи.
4. Интенсивная инсулинотерапия (режим многократных инъекций инсулина): схема сочетания базального инсулина и многократных инъекций прандиального инсулина в течение суток реже рекомендуется для больных СД 2 типа. Сопряжена с высоким риском гипогликемических реакций, нарастанием массы тела, требует дополнительного обучения, систематического мониторинга и жесткого выполнения рекомендаций по питанию и физической активности.

Показания для интенсификации инсу-линотерапии при СД 2 типа:

■ отсутствие достижения индивидуальных целей терапии на предшествующем режиме инсулинотерапии в течение 3-6 мес;

■ дальнейшее титрование дозы в одной инъекции ограничено из-за большой однократной дозы (увеличение риска развития гипогликемии);

■ режим питания предполагает необходимость интенсификации инсулинотерапии.

Рациональные комбинации сахароснижающих препаратов

Индивидуально следует учитывать показания, противопоказания и ограничения в инструкциях конкретных сахароснижающих препаратов, очередность назначения сахароснижающих препаратов не регламентируется (табл. 6.12-6.15).

Нерациональные комбинации сахароснижающих препаратов

■ ПСМ + глинид.

■ аГПП-1 + иДПП-4.

■ Два ПСМ + ТЗД + инсулин[8].

■ Инсулин короткого действия + иДПП-4, или агонист рецепторов ГПП-1, или гли-нид, или ПСМ (табл. 6.13).

Таблица 6.12. Комбинации сахароснижающих препаратов

	Метморфин	иДПП-4	СМ/глиниды	ТЗД	иНГЛТ-2	аГПП-1	Базальный инсулин#	Инсулин короткого действия#
Метформин		+	+	+	+	+	+	+
иДПП-4	+		+	+	+	НР	+	НР
СМ/глиниды	+	+		+	+	+	+	НР
ТЗД	+	+	+		+	+	НР*	НР*
иНГЛТ-2	+	+	+	+		+**	+	+
аГПП-1	+	НР	+	+	+**		+	НР
Базальный инсулин#	+	+	+	НР*	+	+		+
Инсулин короткого действия#	+	НР	НР	НР*	+	НР	+	

Примечание. + - рациональная комбинация; НР - нерациональная комбинация; * за исключением подтвержденных случаев выраженной инсулинорезистентности; ** не внесена в инструкцию; # включая аналоги инсулина.

Таблица 6.13. Возможные варианты интенсификации инсулинотерапии при СД 2 типа

Режим	Схема
Базис-болюсный режим	• Аналог инсулина длительного действия 1-2 раза в день или сверхдлительного действия 1 раз в день + аналог ИУКД перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП[1] • Инсулин средней продолжительности действия (НПХ) 2-3 раза в день + ИКД перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП[1]
Режим многократных инъекций готовых смесей инсулина	• Готовая смесь аналога ИУКД и протаминированного аналога ИУКД перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП[1] • Готовая смесь ИКД и средней продолжительности действия (НПХ) перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП[1]
Режим многократных инъекций перед едой	• Аналог ИУКД или ИКД перед завтраком, обедом и ужином ± ПССП[1]
Режим базал плюс	• Аналог инсулина длительного действия 1-2 раза в день или сверхдлительного действия 1 раз в день + аналог ИУКД 1 раз в день перед приемом пищи, содержащим наибольшее количество углеводов ± ПССП[1]
Режим комбинированного применения базального инсулина и арГПП-1	• Базальный инсулин (инсулин НПХ или аналоги инсулина длительного или сверхдлительного действия - 1 или 2 раза в день), вводимые раздельно с арГПП-1 ± ПССП[1] • Фиксированная комбинация аналога инсулина длительного или сверхдлительного действия и арГПП-1 (1 раз в день) ± ПССП[1]

Примечание. [1] Кроме нерациональных комбинаций.

[8] За исключением подтвержденных случаев выраженной ИР.

Таблица 6.14. Персонализация выбора сахароснижающих препаратов

Проблема	Рекомендованы (приоритет)	Безопасны/нейтральны	Не рекомендованы
Наличие сердечно-сосудистых факторов риска	Возможно эффективны в качестве первичной профилактики: • иНГЛТ-2 • арГПП-1	• метформин • ПСМ • иДПП-4 • ТЗД • акарбоза • инсулины	
Сердечно-сосудистые заболевания атеросклеротического генеза (кроме хронической сердечной недостаточности)	• иНГЛТ-2 • арГПП-1 (лираглутид, дулаглутид, семаглу-тид#)	• метформин • ПСМ • иДПП-4 • арГПП-1 • ТЗД • акарбоза • инсулины	• ПСМ (глибенкламид)
Хроническая сердечная недостаточность	• иНГЛТ-2	• метформин • ПСМ (осторожность при выраженной декомпенсации) • иДПП-4 • арГПП-1	• ПСМ (глибенкламид) • иДПП-4 (саксаглип-тин) • ТЗД

		• акарбоза • инсулины (осторожность на старте)	
ХБП С 1-3а (СКФ ≥ 45 мл/мин/ 1,73 м²)	• иНГЛТ-2 • арГПП-1 (лираглутид, семаглутид#) • ПСМ (гликлазид МВ)[3]	• метформин • ПСМ • иДПП-4 • арГПП-1 • ТЗД • акарбоза • инсулины	• ПСМ (глибенкламид при СКФ < 60 мл/ мин/1,73 м²)
ХБП С 3б-5 (СКФ <45 мл/ мин/1,73 м²)		• метформин до ХБП С3б) • ПСМ (до ХБП С4) • иДПП-4 • арГПП-1 (лираглутид, дулаглутид до ХБП С4) • инсулины	• метформин (при СКФ < 30 мл/мин/1,73 м²) • ПСМ (глибенкламид) • иДПП-4 (гозоглип-тин) • иНГЛТ-2 • арГПП-1 (при СКФ <30 мл/мин/1,73 м²) • ТЗД • акарбоза
Ожирение	• метформин • арГПП-1 • иНГЛТ-2	• иДПП-4 • акарбоза	Вызывают прибавку массы тела (но при клинической необходимости должны быть назначены без учета этого эффекта) • ПСМ • ТЗД • инсулины
Гипогликемии	Препараты с низким риском: • метформин • иДПП-4 • арГПП-1 • иНГЛТ-2 • ТЗД • Акарбоза	Препараты с высоким риском: • ПСМ/глиниды • инсулины	

Мониторинг

Таблица 6.15. Мониторинг

Показатель	Частота обследования
Самоконтроль гликемии	
• В дебюте заболевания. • При недостижении целевых уровней гликемического контроля	Не менее 4 р/сут (до еды, через 2 ч после еды, на ночь, периодически ночью)*
В дальнейшем в зависимости от вида сахароснижающей терапии	

• На интенсифицированной инсулинотерапии	Не менее 4 р/сут (до еды, через 2 ч после еды, на ночь, периодически ночью) (В, II)*
• На ПСП и/или агонисте рецепторов ГПП-1 и/или базальном инсулине	Не менее 1 р/сут в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 р/сут) в неделю*
• На готовых смесях инсулина	Не менее 2 р/сут в разное время + 1 гликемический профиль (не менее 4 р/сут) в неделю*
• На диетотерапии	Не менее 1 раза в неделю в разное время суток
HbA1c	1 раз в 3 мес (А, II)
Непрерывное мониторирование глюкозы	По показаниям
Общий анализ крови	1 раз в год
Общий анализ мочи	2 раза в год
Микроальбуминурия	2 раза в год
Биохимический анализ крови (белок, общий ХС, ХС-ЛПВП, ХС-ЛПНП, ТГ, билирубин, АСТ, АЛТ, мочевая кислота, мочевина, креатинин, калий, натрий, расчет СКФ)	Не менее 1 раза в год (при отсутствии изменений)
Контроль АД	При каждом посещении врача. При наличии АГ - самоконтроль 2-3 р/сут
ЭКГ	1 раз в год
ЭКГ (с нагрузочными тестами при наличии >2 факторов риска)	1 раз в год
Консультация кардиолога	1 раз в год
Осмотр ног	При каждом посещении врача
Оценка чувствительности стоп	Не реже 1 раза в год, по показаниям - чаще
Проверка техники и осмотр мест инъекций инсулина	Не реже 1 раза в 6 мес (А, II)
Осмотр офтальмолога (офтальмоскопия с широким зрачком)	1 раз в год, по показаниям - чаще
Консультация невролога	По показаниям
Рентгенография грудной клетки	1 раз в год

* Дополнительно перед физическими нагрузками и после них, при подозрении на гипогликемию и после ее лечения, при сопутствующих заболеваниях, если предстоят какие-то действия, потенциально опасные для пациента и окружающих (например, вождение транспортного средства или управление сложными механизмами).

При наличии признаков хронических осложнений СД, присоединении сопутствующих заболеваний, появлении дополнительных факторов риска вопрос о частоте обследований решается индивидуально.

Гипотиреоз

Гипотиреоз - клинический синдром, обусловленный недостатком тиреоидных гормонов в сыворотке крови или стойким ослаблением действия этих гормонов на органы-мишени.

Эпидемиология и классификация

По степени выраженности клинических и лабораторных признаков различают *манифестный* и *субклинический* гипотиреоз. *Манифестный* гипотиреоз предполагает наличие клинической картины и следующие изменения в лабораторных анализах: повышение уровня ТТГ при сниженной концентрации свT_4. *Субклинический* гипотиреоз характеризуется изменением только лабораторных анализов с повышением ТТГ при нормальном уровне свT_4.

Распространенность манифестного гипотиреоза в популяции составляет в среднем 2%, но в некоторых возрастных группах может достигать 6-8%. Примерно у каждого 50-го человека на земле выявляется снижение функции ЩЖ. Это преимущественно

женщины и люди старшей возрастной группы. Мужчины и молодые люди менее подвержены риску возникновения гипотиреоза (примерно в 5 раз реже).

Распространенность субклинического гипотиреоза, по данным разных исследователей, колеблется от 4 до 15%. В Викгемском исследовании (Великобритания) среди 2779 человек распространенность субклинического гипотиреоза, как и манифестного гипотиреоза, была выше у женщин - 8%, но и у мужчин она была достаточно высокой и составляла 3,5%. В Колорадском исследовании (США) среди 25 686 человек общая распространенность субклинического гипотиреоза составила 9,5%, а в другом американском исследовании (NHANES III) среди более 16 тыс. человек субклинический гипотиреоз был выявлен у 4,5%.

С позиции патогенеза выделяют первичный гипотиреоз (развившийся вследствие патологии самой ЩЖ) и вторичный (на фоне дефицита ТТГ вследствие патологии гипоталамо-гипофизарной системы). С подавляющей частотой (до 99% случаев) в структуре синдрома гипотиреоза у взрослых встречается первичный гипотиреоз. Самой частой причиной его развития является хронический аутоиммунный тиреоидит (ХАИТ), реже - удаление или резекция ЩЖ, терапия радиоактивным йодом. При этих состояниях в большинстве случаев развивается *стойкий и необратимый* гипотиреоз, требующий пожизненной заместительной терапии левоти-роксином.

При ряде других тиреоидитов, клиническое течение которых носит преимущественно *транзиторный* характер (таких как подострый, послеродовой, цитокин-индуцированный или безболевой тиреоидит), а также при воздействии ряда лекарственных препаратов (избыточные дозы йода, тиреостатики, литий, амиодарон) может развиться транзи-торный гипотиреоз. Он носит временный характер, то есть функция ЩЖ нормализуется в процессе естественного течения заболевания или после прекращения воздействия вызвавшего его фактора (например, после отмены тиреостати-ка). Крайне редко причинами первичного гипотиреоза также могут служить тяжелый йодный дефицит и аномалии развития ЩЖ.

Наиболее высокая распространенность первичного гипотиреоза в популяции наблюдается у женщин, при этом она увеличивается с возрастом. Так, если среди женщин в возрасте 18-24 лет гипотиреоз встречается примерно у 4%, то среди женщин старше 74 лет - уже у 21%. Похожая закономерность просматривается и у мужчин: среди молодых мужчин в возрасте до 24 лет распространенность гипотиреоза составляет около 3%, а в популяции старше 74 лет - 16%.

Вторичный гипотиреоз встречается лишь в 1% случаев гипотиреоза. Причинами его развития чаще являются различные деструктивные процессы в ги-поталамо-гипофизарной области, ведущие к нарушению выработки ТТГ - как правило, это макроаденомы гипофиза и супраселлярных структур, а также оперативные вмешательства или облучение гипоталамо-гипофизарной области по поводу этих заболеваний. Первичное выявление вторичного гипотиреоза является показанием для проведения визуализирующих методов исследования гипофиза (МРТ).

Также синдром гипотиреоза может быть врожденным и приобретенным.

Недостаток тиреоидных гормонов приводит к следующим патологическим процессам в организме:

1) снижению скорости окислительно-восстановительных реакций;

2) уменьшению активности анаболических и катаболических процессов;

3) накоплению продуктов обмена в тканях (в частности, гликозаминогликанов);

4) функциональным и органическим нарушениям со стороны всех органов и систем.

Этиология и патогенез

Как уже было сказано ранее, самой частой причиной является ХАИТ (тиреоидит Хашимото, или лимфоцитарный тиреои-дит). ХАИТ - аутоиммунное заболевание ЩЖ, при котором отмечаются специфические изменения ткани ЩЖ, такие как лимфоидная инфильтрация, деструкция эпителиальных клеток, фиброзная пролиферация с последующим ее замещением с возможным исходом в первичный стойкий гипотиреоз. Таким образом, постепенное разрушение ткани ЩЖ является следствием аутоиммунного воспаления. Аутоиммунный тиреоидит может развиваться как отдельно, так и одновременно с другими аутоиммунными заболеваниями и в рамках полигландулярного синдрома (например, в сочетании с СД 1-го типа, первичной надпочечниковой недостаточностью). Длительное время, иногда годы, клинические признаки заболевания могут отсутствовать. По мере прогрессирования патологического процесса в ЩЖ и снижения количества функционирующей ткани начинают проявляться симптомы гипотиреоза.

Клиническая картина

Клинические проявления гипотиреоза очень многообразны, степень их выраженности определяется возрастом пациента, скоростью развития дефицита тиреоид-ных гормонов, а также этиологией заболевания.

Основная трудность в диагностике гипотиреоза связана с неспецифичностью симптомов и отсутствием патогномонич-ных для данного состояния признаков, что сильно затрудняет своевременную диагностику заболевания. В разное время в литературе обсуждались шкалы клинической оценки симптомов гипотиреоза, однако ни одна из них не получила широкого распространения в клинической практике. При *осмотре* пациента с манифестным гипотиреозом обращает на себя внимание так называемый микседематозный вид, для которого характерны:

■ общая и периорбитальная отечность, одутловатость, огрубение черт лица;

■ бледность, сухость, желтушность кожи (особенно ладоней и стоп), гиперкератоз;

■ отчужденный взгляд, бедная мимика (маскообразное лицо);

■ алопеция, выпадение латеральных частей бровей;

■ сонливость, апатичность, заторможенность, замедление речи, отечность языка;

■ низкий, хриплый голос, снижение слуха. Пациенты могут предъявлять следующие *жалобы:*

■ общая слабость, утомляемость, снижение работоспособности, сонливость, ухудшение памяти, невозможность сосредоточиться;

■ зябкость, сухость кожи, ломкость ногтей, выпадение волос на голове и на теле;

■ сухость во рту, охриплость голоса, затруднение глотания, снижение слуха, затруднение носового дыхания;

■ небольшая прибавка массы тела на фоне снижения аппетита;

■ склонность к запорам, метеоризм;

■ одышка;

■ парестезии, мышечная слабость, судороги, боли в мышцах и суставах;

■ нарушения менструального цикла, выделения из молочных желез, снижение либидо, самопроизвольное прерывание беременности, бесплодие;

■ нарушение эрекции и бесплодие (мужчины).

При рутинном обследовании в общем анализе крови может обращать на себя внимание наличие анемии, в биохимическом анализе крови - дислипидемии с повышением ХС общего, ХС ЛПНП, ТГ, повышенных печеночных трансаминаз, КФК, ЛДГ, гипонатриемии, гиперальбуминемии.

При измерении АД регистрируется диастолическая АГ (или гипотония при тяжелом гипотиреозе).

На ЭКГ - брадикардия, низкий вольтаж *QRS,* отрицательный зубец Т, блокада левой и правой ножек пучка Гиса.

В клинической практике выделяют около шести *«масок»* гипотиреоза - когда в клинической картине преобладает комплекс симптомов или поражение преимущественно какой-либо одной системы организма.
1. Гастроэнтерологические:

- снижение аппетита, запоры, диски-незия желчных путей, ЖКБ, гепато-мегалия, атрофия слизистой желудка, тошнота, рвота, макроглоссия.

2. Дерматологические:

- волосы тусклые, ломкие, алопеция, выпадение волос на бровях, конечностях, сухость кожи, гиперкератоз, онихолиз.

3. Кардиологические:

- брадикардия, диастолическая ги-пертензия или гипотония, атероген-ная дислипидемия, гидроперикард, недостаточность кровообращения, анемия.

4. Гинекологические (гипотиреоз является одной из причин повышения выработки пролактина, что может приводить к развитию синдрома гипер-пролактинемического гипогонадизма):

- дисфункция яичников, меноррагия, олигоменорея, аменорея, бесплодие, галакторея, снижение либидо.

5. Ревматологические:

- полиартрит, полисиновит, остеоар-троз.

6. Нервно-психические:

- снижение памяти, заторможенность, сонливость, депрессия, деменция.

В клинической картине гипотиреоза также можно выделить следующие синдромы:

■ *синдром нервно-мышечных нарушений* (или синдром Хоффмана), который

может проявляться нейропатией, парестезиями, невралгиями, нарушениями чувствительности, обоняния и вкуса, замедлением сухожильных рефлексов, миопатией, мышечной слабостью, болью в мышцах, судорогами, мышечной скованностью и увеличением объема и плотности мышц;

■ *обменно-гипотермический синдром,* который сочетает в себе ожирение, снижение температуры тела, чувство зябкости и непереносимость холода, жел-тушность кожных покровов вследствие гиперкаротинемии;

■ *анемический синдром* - может встречаться как нормохромная нормоцитар-ная анемия, так и гипохромная желе-зодефицитная и макроцитарная (B_{12}-дефицитная).

Тяжелое течение гипотиреоза всегда сопровождается развитием микседемы - слизистым (муцинозным) отеком тканей организма. Микседема приводит к формированию плотных периорбитальных и периферических отеков, макроглоссии, набуханию СО носа (затруднению носового дыхания), отеку слуховой трубы и органов среднего уха (нарушению слуха), отеку и утолщению голосовых связок (охриплости голоса), полисерозиту (плевральный выпот, асцит), миокардиодистрофии, гидроперикарду, гипотонии, брадикардии, СН, туннельным симптомам (синдром карпального канала), вплоть до динамической кишечной непроходимости, задержке мочи и микседематозному делирию.

Диагностика

При постепенном развитии гипотиреоза вначале происходит повышение уровня ТТГ как наиболее чувствительного показателя функции ЩЖ. Дальнейшее снижение функции ЩЖ, характерное, например, для ХАИТ, приведет к постепенному снижению уровня свT_4 в крови. В основе лабораторной диагностики гипотиреоза лежит исследование в крови уровней ТТГ и свT_4. При подозрении на первичный гипотиреоз первоначально достаточно определения только уровня ТТГ, определение свT_4 показано лишь при изменении показателя ТТГ. То есть оценка уровня свT_4 является дополнительным исследованием, а определение свободного трийодтиронина (свT_3) нецелесообразно. Обнаружение изолированного повышения уровня ТТГ при нормальном уровне свT_4 говорит в пользу субклинического гипотиреоза, а одновременное повышение уровня ТТГ и снижение свT_4 - клинического, или манифестного, гипотиреоза.

Определение уровня общего T_4 не рекомендуется, так как на его концентрацию будут оказывать влияние изменения уровня и связывающей активности белков-транспортеров, в большей степени тироксинсвязывающего глобулина.

Для вторичного гипотиреоза будет характерно снижение одновременно уровня ТТГ и свT_4, в некоторых случаях - снижение свT_4 при низконормальном уровне ТТГ (рис. 6.5).

Дифференциальная диагностика

Клинически симптомы гипотиреоза довольно неспецифичны и могут «маскироваться» под большое количество заболеваний различных органов и систем организма, поэтому только по клинической картине провести дифференциальную диагностику невозможно - необходимо определение уровня ТТГ и при необходимости свT_4 в крови. При подтверждении и установлении типа гипотиреоза (первичный/вторичный, субклинический/ манифестный) необходима дальнейшая дифференциальная диагностика для определения нозологической формы заболевания.

Критериями постановки диагноза ХАИТ являются:

1) наличие гипотиреоза;

2) выявление АТ к тиреоидной перокси-дазе в крови;

3) диффузные изменения ЩЖ при УЗИ, характерные для ХАИТ (снижение эхогенности).

Для постановки диагноза ХАИТ необходимо наличие всех перечисленных выше критериев.

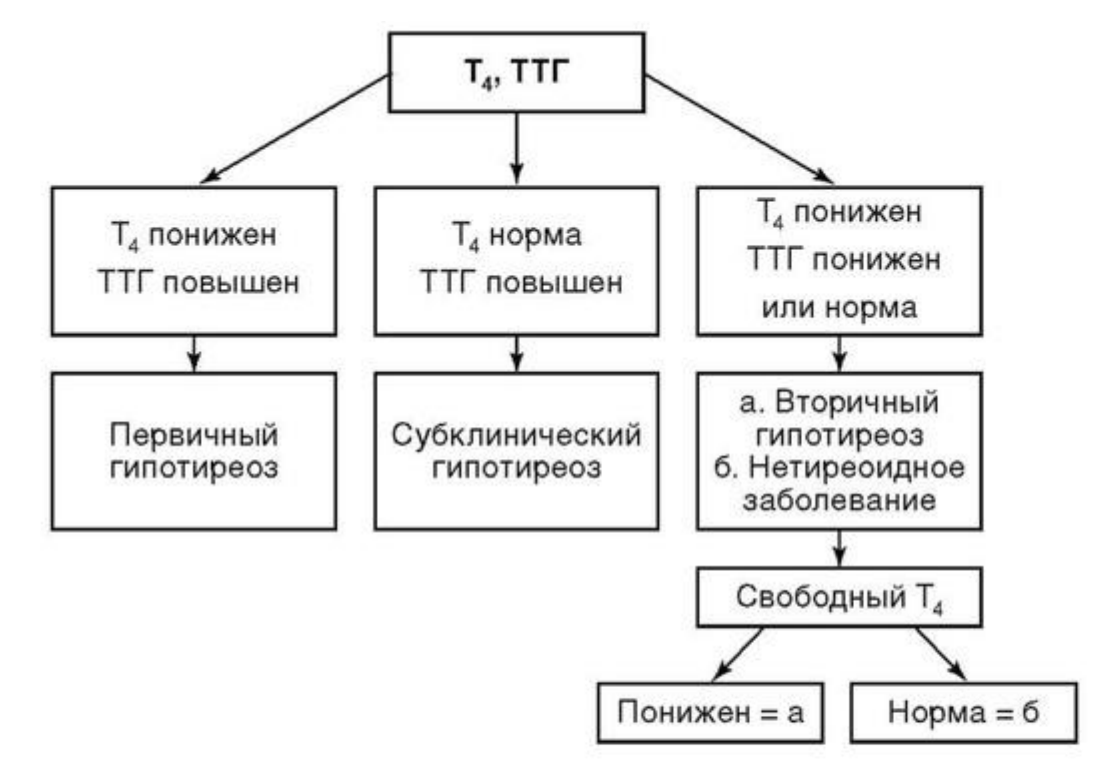


Рис. 6.5. Алгоритм диагностики гипотиреоза

Выделяют атрофическую и гипертрофическую форму ХАИТ. Для гипертрофической формы характерно формирование зоба.

При перенесенной тиреоидэктомии, радиойодтерапии или приеме тиреостатиче-ских препаратов причина гипотиреоза не вызывает сомнений.

На возможный транзиторный характер гипотиреоза указывают наличие в анамнезе данных за перенесенный подострый тиреоидит и прием цитокинсодержащих препаратов, а также послеродовой период.

Лечение

Лечение гипотиреоза подразумевает назначение заместительной гормональной терапии левотироксином (L-T4).

Абсолютными показаниями к заместительной терапии левотироксином являются:

- манифестный гипотиреоз;
- субклинический гипотиреоз у беременных и в период планирования беременности;
- повышение уровня ТТГ более 10 мЕД/л (высокий риск прогрессирования до манифестного гипотиреоза).

При впервые выявленном первичном *субклиническом* гипотиреозе перед началом заместительной терапии рекомендуется повторный контроль ТГ, свT_4 и АТ к тиреоидной пероксидазе через 2-3 мес. Примерно у 50% пациентов повышение ТТГ имеет транзиторный характер и отмечается самостоятельная нормализация его уровня. *Необходимость в немедленном назначении левотироксина в случае однократно выявленного незначительного повышения ТТГ возникает только у беременных или планирующих беременность женщин.*

Вопрос о целесообразности лечения субклинического гипотиреоза у взрослых остается спорным. *Относительными показаниями к заместительной терапии субклинического гипотиреоза являются:*

1) нарушение менструального цикла, бесплодие, невынашивание беременности в анамнезе;

2) повышение содержания атерогенных фракций липопротеинов и/или ХС;

3) наличие клинических симптомов, характерных для гипотиреоза (альтернативные причины которых исключены), или наличие зоба при концентрации ТТГ в плазме крови 4,5-10 мЕД/л (исключая пациентов старше 70 лет и пациентов с ССЗ).

При отсутствии терапии субклинического гипотиреоза показан контроль ти-реоидного статуса с определением ТТГ каждые 6-12 мес.

На сегодняшний день рекомендуемая заместительная доза L-T4 при манифестном гипотиреозе составляет 1,6- 1,8 мкг/кг массы тела в день (для пациентов до 65 лет, вне беременности и без тяжелой кардиологической патологии). Начальная доза препарата и скорость достижения полной заместительной дозы L-T4 будут зависеть от массы тела, возраста пациента, этиологии гипотиреоза, тяжести и предшествующей длительности гипотиреоза, наличия сопутствующей сердечно-сосудистой патологии, наличия или планирования беременности. Например, при гипотиреозе вследствие тиреои-дэктомии для достижения компенсации гипотиреоза, как правило, требуются более высокие дозы L-T4, чем при ХАИТ. А в случае наступления беременности суточная потребность в L-T4 составляет около 2,1-2,3 мкг/кг/сут. У пациентов же старческого возраста или с кардиологической патологией потребность в тироксине меньше и составляет около 1,0- 1,1 мкг/кг веса. При субклиническом гипотиреозе левотироксин назначается из расчета 0,9-1,1 мкг/кг веса (за исключением беременных женщин) (табл. 6.16).

Таблица 6.16. Дозы и режимы применения левотироксина натрия при заместительной терапии первичного гипотиреоза

Показание	Дозы и режимы применения
Пациенты старше 55 лет при отсутствии ССЗ	1,6-1,8 мкг/кг/сут, длительно
Пациенты старше 5 лет или при наличии ССЗ	Начиная с 12,5-25 мкг с последующим постепенным увеличением дозы на 25 мкг/сут каждый 1,5-2 мес до нормализации уровня ТТГ (как правило, около 0,9 мкг/кг), длительно
Беременные или женщины, планирующие беременность	Для беременных 2,1-2,3 мкг/кг/сут (для планирующих беременность - 1,6-1,8 мкг/кг), после родов снижают до стандартной 1,6-1,8 мкг/кг. Если до беременности пациентка получала заместительную терапию гипотиреоза, то на 4-6-й неделе гестации дозу левотироксина рекомендуется увеличить на 30-50% (до 2,1-2,3 мкг/кг/сут)

У пациентов *пожилого возраста* прием L-T4 начинают с небольшой дозы, с постепенным увеличением до полной заместительной. В основе такого подхода лежат представления о том, что при длительном гипотиреозе происходит сенсибилизация тканей (прежде всего миокарда) к гормону, и назначение полной заместительной дозы может привести к явлениям, аналогичным избытку тиреоидных гормонов. У пациентов с ССЗ и пожилого возраста, с тяжелым гипотиреозом стартовая доза может быть 12,5-25 мкг с последующим увеличением на 12,5 мкг каждые 4-6 нед. В отдельных случаях этот процесс может занимать до полугода. Необходимо также учитывать, что распространенность гипотиреоза увеличивается с возрастом, и нередко гипотиреоз выявляется у пациентов с другими хроническими заболеваниями, в частности с СД. При назначении заместительной терапии таким пациентам необходимо учитывать нередкое бессимптомное течение ИБС при СД.

При субклиническом гипотиреозе у больных пожилого и старческого возраста в приоритете выжидательная тактика, так как нет данных, доказывающих положительное влияние заместительной терапии на продолжительность жизни у этой категории больных. Только у больных с уровнем ТТГ >10 мЕд/л в сочетании с СН

может быть рассмотрен вопрос о назначении терапии с целью снижения риска повторных госпитализаций по поводу СН и снижения смертности от нее. При наличии ССЗ стартовой считается доза 12,5 мкг/сут. У пациентов 60-75 лет целевой уровень ТТГ должен быть не ниже 3-4 мЕд/л, старше 75 лет - 4-6 мЕд/л.

Однако если речь идет о молодых людях без сопутствующей сердечной па-

тологии, то при гипотиреозе любого ге-неза и выраженности заместительную терапию рекомендуется начинать с полной заместительной дозы. На практике допустимо назначение в начальной дозе 50 мкг/сут с последующей постепенной титрацией до полной заместительной. На фоне длительно существующего гипотиреоза чувствительность различных тканей к тиреоидным гормонам значительно повышается. Наиболее ощутимо и клинически значимо это отражается на миокарде. Даже у совсем молодых людей (моложе 30 лет) с гипотиреозом при назначении им одномоментно всей заместительной дозы левотироксина (L-T4) в отдельных редких случаях отмечаются преходящие неприятные вегетативные явления, чаще всего сердцебиение. Надо отметить, что эти проявления, как правило, неярко выражены и довольно быстро купируются самостоятельно.
Назначение сразу полной расчетной дозы может быть оправдано не только молодым пациентам с впервые выявленным гипотиреозом. В случаях развития гипотиреоза после оперативного удаления ЩЖ, т.е. в ситуации, когда у пациента накануне был эутиреоз (а тем более тиреотоксикоз), полная заместительная доза L-T4 может быть назначена сразу после операции. Похожая ситуация и в случае отмены супрессивной терапии с целью проведения сцинтиграфии у пациентов, получающих лечение по поводу высокодифференцированного рака ЩЖ, когда гипотиреоз сохраняется непродолжительное время и полная доза L-T4 может быть назначена сразу же после проведения обследования. И, безусловно, при гипотиреозе, впервые выявленном во время беременности, как при субклиническом, так и при манифестном, сразу назначается полная заместительная доза L-T4.

Нередко слишком настороженное отношение и врача, и пациента к достижению полной заместительной дозы приводит к сохраняющемуся гипотиреозу, что может сопровождаться не только сохраняющимися симптомами, но и повышением риска прогрессирования атеросклероза. Поэтому там, где это возможно, целесообразно быстрое повышение дозы до полной заместительной.

Следует помнить, что повышение ТТГ >10 МЕ/л само по себе не указывает на манифестный гипотиреоз (при нормальном свT_4), но является абсолютным показанием для назначения заместительной терапии в полной заместительной дозе у пациентов до 65 лет. При меньшем значении ТТГ решение о начале терапии левотироксином и его дозе должен принимать врач совместно с пациентом, оценив преимущества и недостатки. У больных среднего и молодого возраста врач должен оценить наличие типичных для гипотиреоза жалоб, повышенного титра антитиреоидных АТ, факторов риска ССЗ и исходный уровень ТТГ. В случае наличия жалоб, учитывая их неспецифичность, можно провести пробное лечение левотироксином натрия в течение 3 мес для оценки связи их с повышенным уровнем ТТГ. Если после нормализации уровня ТТГ симптомы сохраняются, то необходимо искать другие причины их возникновения. Но у части больных (около 30%) симптомы исчезают на фоне заместительной терапии. Таким образом, в настоящее время субклинический гипотиреоз, безусловно, можно считать болезнью, а не лабораторным феноменом. Накопленные научные данные расширяют показания к назначению заместительной терапии больным с субклиническим гипотиреозом. Однако абсолютным показанием к лечению по-прежнему является беременность (и ее планирование), а в остальных случаях решение принимается индивидуально.
L-T4 характеризуется высокой биодоступностью, его необходимо принимать ежедневно утром, натощак, примерно за 30-40 мин до завтрака, запивая водой.

Прием пищи, а также любых напитков (молоко, кофе, соки), кроме воды, может существенно ухудшить всасывание препарата. Снижать всасывание препарата также могут лекарственные препараты, такие как холестираминр, сукральфат, алюминия гидроксид, железа сульфат, волокнистые пищевые добавки, кальция карбонат, или клиренс L-T4 (фенобарбитал, карбамазепин, фенитоин, сертралин, хлорохин). Влияние поливитаминов на всасывание L-T4 прицельно не изучалось, но, так как в состав комплексных препаратов нередко входят соли кальция и железа, это, вероятно, может привести к нарушению всасывания L-T4. Принимать указанные препараты допускается не ранее чем через 4 ч после приема ле-вотироксина.

Для оценки клинических симптомов гипотиреоза существуют различные шкалы и опросники (опросник TSQ, индекс Billewicz, шкала Zulewski). Однако в настоящее время их применение в рутинной клинической практике не рекомендуется вследствие отсутствия данных об их чувствительности и специфичности. Оценка адекватности заместительной терапии должна проводиться на основании уровня ТТГ, что связано не только с отсутствием патогномоничных симптомов гипотиреоза, но и с тем, что существует некоторое количество пациентов (5-10%), продолжающих предъявлять жалобы и неудовлетворенных своим самочувствием, несмотря на достижение эутиреоза на фоне терапии левотироксином.

Рекомендуется достижение и поддержание ТТГ в пределах референсно-го интервала 0,4-4,0 мЕд/л. После назначения полной заместительной дозы L-T4 первое контрольное исследование ТТГ обычно проводится через 2-3 мес. По достижении компенсации гипотиреоза (достижении нормального уровня ТТГ) рекомендован периодический контроль уровня ТТГ, как правило, 1 раз в 6-12 мес.
Важным условием адекватной заместительной терапии гипотиреоза служит точность выбранной дозировки L-T4. Левотироксин является препаратом с узким терапевтическим диапазоном, т. е. интервал между недостаточной дозой (уровень ТТГ повышен) и избыточной (уровень ТТГ снижен) очень небольшой и может составлять всего 12,5-25 мкг. В настоящее время доступно большое количество дозировок препаратов L-T4, включая 25, 50, 75, 88, 100, 112, 125, 137 и 150 мкг, это позволяет подобрать адекватную дозу в одной таблетке, что существенно улучшает компенсацию гипотиреоза.

Для беременных женщин приняты нормы показателя ТТГ по триместрам (триместрспецифичные целевые значения: I триместр - 0,1-2,5 МЕ/л, II триместр - 0,2-3 МЕ/л, III триместр - 0,3-3,5 МЕ/л). Для женщин с гипотиреозом, получающих терапию левоти-роксином и планирующих беременность (естественным путем или с помощью методов экстракорпорального оплодотворения), необходимо достижение ТТГ <2,5 МЕ/л. Во время беременности, в первой ее половине уровень ТТГ контролируют 1 раз в месяц, когда чаще всего возникает необходимость в изменении дозы препарата, далее - однократно на 26-32-й неделе гестации или 1 раз в 2-3 мес.

Выбор тактики лечения субклинического гипотиреоза при беременности представлен на рис. 6.6.

Для лечения вторичного гипотиреоза также используется левотироксин, однако есть различия в диагностике и контроле адекватности дозы препарата по сравнению с первичным гипотиреозом - осуществляется контроль свободных T_4 и T_3, без учета уровня ТТГ.

Осложнения и побочные эффекты

Несмотря на простоту и удобство заместительной терапии L-T4, в клинической практике нередко можно столкнуться с декомпенсацией гипотиреоза, иногда стойкой. Как известно, длительная передозировка, так же, как и стойкий дефицит тиреоидных гормонов, приводят к неблагоприятным исходам. Ятрогенный тиреотоксикоз может

проявляться тахикардией, нарушением сердечного ритма, болью за грудиной, тремором, чувством беспокойства, инсомнией, гипергидрозом, снижением массы тела, диареей, алопецией и является фактором риска ФП и осте-опороза у женщин постменопаузального возраста. Напротив, недостаточная доза L-T4 также сопровождается соответствующими клиническими проявлениями.

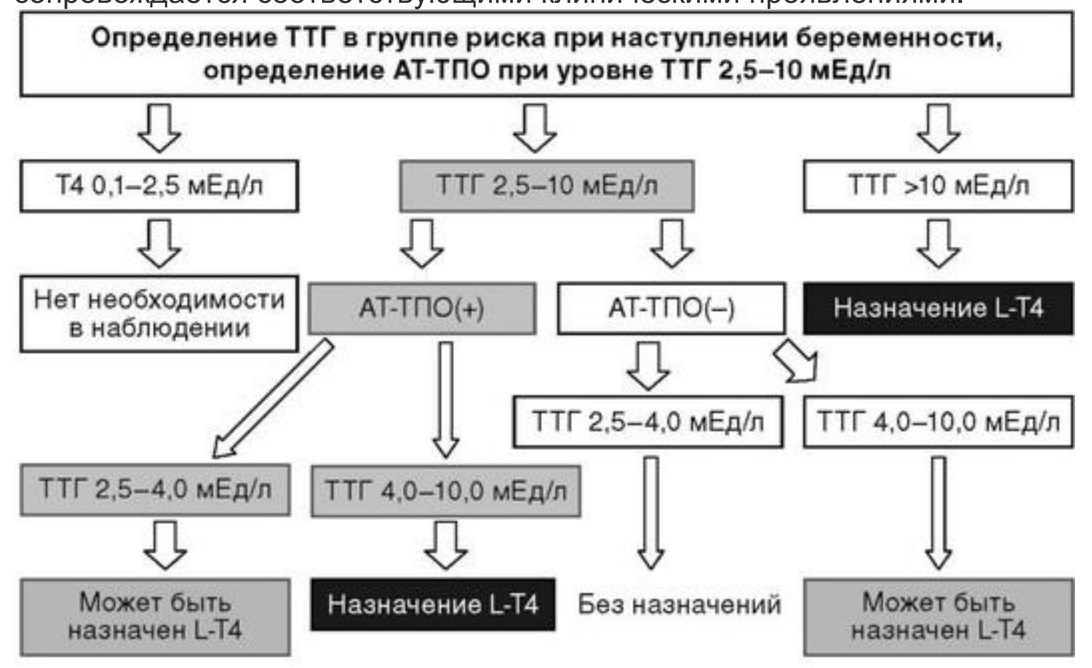


Рис. 6.6. Выбор тактики заместительной терапии гипотиреоза при беременности (по материалам клинических рекомендаций Американской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности 2017 г.)

Среди причин, которые могут привести к декомпенсации гипотиреоза, следует выделить: одновременный прием препаратов, влияющих на абсорбцию, несоблюдение пациентом правильного режима применения L-T4, нерегулярность приема препарата, набор массы тела.

Иногда для достижения целевого уровня ТТГ пациенты получают дозу L-T4, значительно превышающую расчетную. Согласно рекомендациям Американской тиреоидной ассоциации, таким пациентам целесообразно провести обследование на наличие гастрита, ассоциированного с *Helicobacter pylori,* атрофического гастрита или целиакии. В дальнейшем, в случае выявления и эффективного лечения данных заболеваний, необходимо повторно оценить уровень ТТГ с последующей коррекцией дозы левотироксина при необходимости. Следует помнить, что причиной декомпенсации могут служить и такие объективные факторы, как использование препарата с истекшим сроком годности или несоблюдение условий хранения препарата (температурный режим, влажность). Соблюдение режима приема L-T4 может быть сложным для пациентов, постоянно принимающих несколько лекарственных препаратов. В целом применение современных препаратов тирео-идных гормонов обеспечивает достижение компенсации гипотиреоза, что приводит к улучшению самочувствия пациентов, купированию симптомов и повышению качества жизни. Пациенту стоит подробно объяснять важность ежедневного приема препарата. Однократная суточная доза L-T4 составляет до 14% суммарной недельной дозы препарата. Учитывая длительный период полужизни левотирок-сина, становится понятным, что пропуск препарата даже несколько раз в месяц будет отражаться на уровне ТТГ.

Основным компонентом препаратов для заместительной терапии является левотироксин натрия. В качестве вспомогательного вещества, как правило, используют лактозу. При хранении таких препаратов более 6 мес активность левотироксина натрия снижается на 30%. Замена в некоторых препаратах лактозы на двухосновный фосфат кальция позволяет продлить активность действующего вещества. Использование в качестве наполнителя двухосновного фосфата также помогает решить проблему лечения пациентов с гипотиреозом и непереносимостью лактозы.

Гипотиреоидная кома

Гипотиреоидная кома - угрожающее жизни состояние, развивающееся вследствие длительно существующего тяжелого гипотиреоза. Чаще развивается у лиц пожилого возраста при воздействии ряда провоцирующих факторов - переохлаждение, сердечно-сосудистая недостаточность и острые сердечно-сосудистые события, острые инфекции, тяжелые соматические заболевания, травмы, интоксикации, кровопотеря, хирургические вмешательства, гипогликемия, прием алкоголя или препаратов, угнетающих функцию ЦНС, прием диуретиков, рифампицина, амиодарона, фенитоина, лития карбоната, стрессовые ситуации. У пациентов, которые получают заместительную терапию левотироксином, причинами могут быть: недостаточная доза препарата, резкое уменьшение суточной дозы или самостоятельное прекращение приема тиреоидных гормонов, невозможность приема препаратов внутрь (например, при рвоте на фоне инфекционного заболевания), длительный прием лекарств с истекшим сроком годности.

Для гипотиреоидной комы характерны следующие клинические проявления.

■ Гипотермия (ниже 36 °C).

■ Генерализованные периферические отеки.

■ Сухая, «грубая», холодная на ощупь кожа бледно-желтой окраски.

■ Прогрессирующая брадикардия.
■ Выраженная гипотония.

■ Глухость сердечных тонов.

■ Гидроторакс, гидроперикард, гидропе-ритонеум.

■ ОСН (часто у пожилых больных).

■ Гиповентиляция с гиперкапнией.

■ Метеоризм, снижение или отсутствие кишечной перистальтики, динамическая кишечная непроходимость.

■ Острая задержка мочи.

■ Гиповолемия, гипонатриемия.

■ Гипорефлексия.

К нетипичной клинической картине декомпенсированного гипотиреоза относятся:

■ микседематозный делирий, или так называемая микседема сумасшедших, проявляющаяся острым психозом на фоне тяжелых расстройств памяти и мышления;

■ гипотиреоидная кома под маской стволового инсульта;

■ состояние, напоминающее нейрогенную, орофарингеальную дисфагию;

■ нарушения психики, включая расстройства мышления, изменения личности, неврозы и психозы.

Диагностика основана на оценке клинической картины выраженного гипотиреоза, определении уровня гормонов в крови. Неотложные мероприятия по диагностике гипотиреоидной комы необходимо проводить всем пациентам в ослабленном, сомнолентном или бессознательном состоянии с гипонатриемией, особенно в сочетании с гипотермией и гиповентиляцией. По данным анамнеза, могут иметь место сведения о предшествующем заболевании ЩЖ, терапии радиоактивным йодом, тиреоидэктомии или терапии гормонами ЩЖ, которая была необоснованно прервана. При физикальном обследовании следует обратить внимание на послеоперационный рубец на шее, непальпируемую ЩЖ или зоб.

Результаты гормонального исследования помогают провести дифференциальную диагностику с другими схожими состояниями. Изолированное снижение концентрации свободного T_3, не связанное с тиреоидной патологией, можно наблюдать при острых и хронических инфекциях, злокачественных новообразованиях, заболеваниях печени, почек, сердца, коматозных состояниях различной этиологии, однако в этих случаях концентрации ТТГ и свободного T_4 будут в пределах нормы.

Неотложная терапия показана в условиях отделения интенсивной терапии и реанимации, наиболее важными для прогноза являются первые 24-48 ч лечения. Комплекс лечения включает введение адекватной дозы тиреоидных гормонов, применение ГК (профилактика надпо-чечниковой недостаточности вследствие резкого увеличения клиренса кортизола на фоне введения тиреоидных гормонов), борьбу с гиповентиляцией и гиперкапни-ей, оксигенацию, лечение сопутствующих заболеваний, которые привели к развитию комы. Летальность составляет более 20%, а при поздней диагностике и лечении - более 50%.

Литература

1. Моргунова Т.Б., Фадеев В.В. Гипотиреоз: современные принципы диагностики и лечения // Медицинский совет. 2016. № 3.

2. Эндокринология. Фармакотерапия без ошибок / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко, М.В. Шестаковой. 2-е издание, переработанное и дополненное. Руководство для врачей. М.: Е-ното, 2018. 696 с.

3. Фадеев В.В. По материалам клинических рекомендаций Американской тиреоидной ассоциации по диагностике и лечению заболеваний щитовидной железы во время беременности 2017 года. // Клиническая и экспериментальная тиреоидология. 2018. Т. 14, №3. С. 128-139. doi: https://doi. org/10.14341/ket9794

4. Хеннесси Дж.В., Эспаиллат Р. Диагностика и лечение субклинической формы гипотиреоза у пожилых пациентов // Эндокринология: новости, мнения, обучение. 2016. № 1. С. 11-25.

5. Шестакова Т.П. Субклинический гипотиреоз - современный взгляд на проблему // РМЖ. 2016. Т. 24, № 1. С. 6-8.

Тиреотоксикоз

Тиреотоксикоз - это синдром, обусловленный избыточным содержанием тиреоидных гормонов в крови и их токсическим действием на различные органы и ткани.

Различают термины «тиреотоксикоз» и «гипертиреоз». Гипертиреоз определяется как избыточный синтез и секреция гормонов ЩЖ, что приводит к высоким уровням тиреоидных гормонов в сыворотке. Наиболее распространенные причины включают

ДТЗ (болезнь Грейвса), токсический многоузловой зоб и токсическую аденому (болезнь Пламмера).

Тиреотоксикоз также приводит к избыточному количеству циркулирующих гормонов ЩЖ, но включает как избыточный синтез и секрецию тиреоидных гормонов, так и повышение их концентрации в сыворотке вследствие деструктивных процессов в ЩЖ и выхода тиреоидных гормонов из депо, а также экзогенный прием препаратов тиреоидных гормонов. Тиреоидит - воспаление ЩЖ, приводящее к выделению накопленного гормона, - является частой причиной деструктивного тиреотоксикоза.

Эпидемиология

Распространенность тиреотоксикоза, по данным различных эпидемиологических исследований, составляет 0,8-1,3%, из них 0,5% симптоматических и 0,5-0,8% субклинических. Тиреотоксикоз встречается в любом возрасте, но пики заболеваемости наблюдаются в возрасте от 20 до 50 лет из-за более высокой распространенности болезни Грейвса. Токсический многоузловой зоб обычно возникает после 50 лет, в отличие от токсической аденомы, которая проявляется в более молодом возрасте. Все формы заболеваний ЩЖ чаще встречаются у женщин. Болезнь Грейвса является наиболее распространенной причиной тиреотоксикоза, от 60% до 80% случаев, в то время как подострый тиреоидит составляет от 15% до 20%, токсический многоузловой зоб - от 10% до 15%, а токсическая аденома - от 3% до 5%. У 1-2% пациентов с тиреотоксикозом развивается тиреотоксический криз. Также сообщается, что заболеваемость легким тиреотоксикозом выше в районах с дефицитом йода и снижается после внедрения универсальных программ йодирования соли.

Этиология и патогенез

Болезнь Грейвса (ДТЗ) является многофакторным заболеванием, связанным с потерей иммунотолерантности и выработкой аутоантител, которые стимулируют фолликулярные клетки ЩЖ путем связывания с рецептором ТТГ. Результатом является избыточный синтез T_4 и T_3, увеличение ЩЖ и поглощения йода. Имеются доказательства генетической предрасположенности к болезни Грейвса. Гены, ассоциированные с болезнью Грейвса, представляют собой иммунорегуляторные гены (область HLA, CD40, CTLA4, PTPN22 и FCRL3) и гены, связанные с аутоантигенами ЩЖ, такие как гены тиреоглобулина и рецепторов ТТГ. Негенетические факторы риска развития болезни Грейвса включают в себя психологический стресс, курение и женский пол. Другие факторы, такие как инфекция (особенно *Yersinia enterocolitica,* обусловленная механизмом молекулярной мимикрии с рецептором ТТГ), дефицит витамина D и селена, повреждение ЩЖ и иммуномодулирующие препараты, также вносят свой вклад в развитие заболевания (табл. 6.17).

Другими распространенными причинами гипертиреоза являются токсический многоузловой зоб и токсическая аденома. Токсический многоузловой зоб вызван неконтролируемым выделением гормонов из множества автономно функционирующих узлов в ЩЖ. Для этого состояния характерно медленное прогрессирование, симптомы, как правило, слабо выражены, с небольшим повышением уровня гормонов ЩЖ выше нормы. Токсическая аденома является гиперфункциональной аденомой ЩЖ и синтезирует избыточное количество тиреоидных гормонов. Повышенные уровни гормонов ЩЖ обычно снижают ТТГ, но не до неопределяемых уровней.

Менее распространенные причины включают тиреотоксикоз, вызванный тиреотропиномой, при которой продукция тиреоидных гормонов стимулируется избытком ТТГ, и трофобластические опухоли (хорионкарцинома, пузырный занос),

при которых рецепторы ТТГ стимулируются избытком хорионического гонадотропина человека. Гестационный транзиторный тиреотоксикоз возникает в I триместре беременности вследствие повышенной секреции тиреоидных гормонов в ответ на плацентарный β-хорионичес-кий гонадотропин человека. Гестационный тиреотоксикоз особенно часто встречается у женщин с токсикозом беременных. Это состояние не является патологическим и требует наблюдения, а также проведения дифференциальной диагностики с другими причинами тиреотоксикоза.

Тиреотоксикоз вследствие деструкции ЩЖ встречается реже. Тиреоидит (подострый, безболевой или послеродовый) вызывает выброс предварительно синтезированных гормонов ЩЖ в кровоток в результате воспалительного разрушения фолликулов ЩЖ, что приводит к преходящему тиреотоксикозу. Подо-стрый тиреоидит - это воспаление ЩЖ, которое обычно сопровождается вирусной инфекцией верхних ДП. Пациенты обычно испытывают усталость, боль в горле и симптомы поражения верхних ДП, сопровождаемые лихорадкой и болью в шее. Послеродовой тиреоидит - это воспаление ЩЖ после родов. Это преходящая форма тиреотоксикоза, которая может развиться от 6 нед до 6 мес после родов со значительной вероятностью рецидива после последующих беременностей. Пациенты имеют безболезненный зоб и, как правило, семейный анамнез аутоиммунных заболеваний. Гнойный тиреоидит - это инфекция ЩЖ, обычно вызываемая бактериями, но может быть вызвана грибком, микобактериями или паразитами. Наиболее часто встречается у людей с ослабленным иммунитетом или лиц с заболеванием ЩЖ. Он характеризуется болезненностью и эритемой на передней поверхности шеи, лихорадкой, дисфагией и дисфонией.
Несколько препаратов, включая амиодарон, йод, литий, интерферон альфа, высокоактивную антиретровирусную терапию, ингибиторы тирозинкиназы, могут вызывать тиреотоксикоз через различные механизмы. Йод-индуцированный тиреотоксикоз характеризуется автономной секрецией тиреоидных гормонов тканью ЩЖ, которая возникает после введения йода (йодированное контрастное вещество, амиодарон). Избыток йода обеспечивает повышенный уровень субстрата для выработки гормонов ЩЖ. Чаще встречается в районах с дефицитом йода. Также йод может выступать в роли иммуностимулятора, приводящего к аутоиммунному поражению ЩЖ и последующему деструктивному тиреотоксикозу.

Экзогенный тиреотоксикоз развивается после приема чрезмерного количества гормонов ЩЖ и сочетается с низкими концентрациями тиреоглобулина в сыворотке. Эктопический тиреотоксикоз встречается крайне редко, включая метастазы фолликулярного рака ЩЖ и яичниковую струму (опухоль яичника, которая содержит функционирующую ткань ЩЖ).

Гормоны ЩЖ увеличивают термогенез тканей и скорость основного обмена. Тиреотоксикоз создает гиперметаболическое состояние, в котором свободные T_3 и T_4 оказывают широко распространенные полиорганные эффекты.

Тиреоидные гормоны оказывают значительное влияние на сердечно-сосудистую систему. Будучи липофильными гормонами, они легко диффундируют через цитоплазматическую мембрану клеток-мишеней, включая кардиомиоциты. Тиреотоксикоз увеличивает экспрессию кальций-зависимой аденозинтрифосфатазы миокардиальной саркоплазматической сети, оказывая положительный хронотропный (ЧСС) и инотропный (сократительная способность) эффекты на миокард, что приводит к увеличению ФВ ЛЖ и сердечного выброса.

Таблица 6.17. Причины и основные механизмы тиреотоксикоза у взрослых

Причина	Механизм
Болезнь Грейвса	Аутоиммунный процесс; стимуляция тиреоцитов АТ к рецептору ТТГ
Многоузловой токсический зоб	Автономные узлы

Токсическая аденома	Автономный узел
Тиреоидит	
Подострый	Выброс пресинтезированных тиреоидных гормонов; возможно, вирусная инфекция
Безболевой	Выброс пресинтезированных тиреоидных гормонов
Послеродовый	Выброс пресинтезированных тиреоидных гормонов, аутоиммунный процесс
Лекарственные препараты	
Левотироксин	Экзогенный прием тиреоидных гормонов
Амиодарон	Гиперпродукция тиреоидных гормонов (тип 1, феномен йод-Базедов), выброс пресинтезированных тиреоидных гормонов (тип 2, тиреоидит)
Литий	Выброс пресинтезированных тиреоидных гормонов (тиреоидит) или аутоиммунный процесс
Интерферон альфа	Выброс пресинтезированных тиреоидных гормонов (тиреоидит) или аутоиммунный процесс
Высокоактивная антиретровирусная терапия	Аутоиммунный процесс или выброс пресинтезированных тиреоидных гормонов (тиреоидит)
Ингибиторы тирозинкиназы	Выброс пресинтезированных тиреоидных гормонов (тиреоидит) или аутоиммунный процесс
β-ХГЧ-индуцированный тиреотоксикоз	
Гестационный тиреотоксикоз	Стимуляция тиреоцитов β-ХГЧ
Хорионкарцинома	Стимуляция тиреоцитов β-ХГЧ
Пузырный занос	Стимуляция тиреоцитов β-ХГЧ
Яичниковая струма	Тератома яичника с автономной тиреоидной тканью
Неаутоиммунный семейный тиреотоксикоз	Активация рецептора ТТГ вследствие мутации
ТТГ-секретирующая аденома гипофиза	Стимуляция тиреоцитов избытком ТТГ, секретируемого аденомой гипофиза
Нечувствительность гипофиза к тиреоидным гормонам	Стимуляция тиреоцитов избытком ТТГ, секретируемого гипофизом, вследствие его нечувствительности к нормальному уровню тиреоидных гормонов

Развивающееся гиперметаболическое состояние приводит к увеличению потребления кислорода, выработке конечных продуктов метаболизма, таких как молочная кислота, и расслаблению артериальной гладкой мускулатуры. Следовательно, системное сосудистое сопротивление снижается, активируя систему ренин-ангиотензин, чтобы противодействовать снижению давления и реабсорбировать натрий, таким образом увеличивается объем циркулирующей крови. В результате увеличивается преднагрузка и снижается постнагрузка миокарда. Без лечения длительная перегрузка объемом и усиление работы сердца приводят к компенсаторному увеличению массы ЛЖ или гипертрофии. Правосторонняя СН может быть следствием увеличения давления в легочной артерии и давления наполнения правых отделов сердца.

Классификация

Классификация размеров зоба (ВОЗ, 1994).

0 Зоба нет. Пальпаторно размеры каждой доли не превышают размеров дис-тальной фаланги большого пальца исследуемого.

I Размеры зоба больше дистальной фаланги большого пальца исследуемого, зоб пальпируется, но не виден.

II Зоб пальпируется и виден на глаз.

Клиническая картина

Избыток гормонов ЩЖ влияет на различные системы органов. Спектр физических проявлений зависит от множества факторов, включая возраст пациента

и продолжительность заболевания, и может варьироваться от бессимптомного при субклиническом заболевании до угрожающего жизни при тиреотоксическом кризе. Не было показано, что степень увеличения циркулирующего гормона ЩЖ надежно коррелирует с тяжестью симптомов. У более молодых пациентов наблюдаются явные симптомы симпатической стимуляции, такие как беспокойство и тремор, тогда как у пожилых пациентов наблюдается менее выраженная клиническая картина. У пожилых пациентов могут отсутствовать адренергические симптомы, и тиреотоксикоз проявляется депрессией, усталостью и потерей веса, что называется апатичным гипертиреозом.

Тиреотоксикоз может иметь серьезные последствия для нервной системы, могут присутствовать измененный психический статус и когнитивные нарушения. Другими неврологическими последствиями являются судороги, нервозность, беспокойство, тремор и эмоциональная лабильность. Более 50% пациентов жалуются на мышечную слабость и легкую утомляемость. Наиболее сильно поражены плечи и тазовый пояс. Пациенты жалуются, что им трудно подниматься по лестнице, вставать из сидячего положения или расчесывать волосы.

Сердечно-сосудистые симптомы чаще всего включают учащенное сердцебиение в покое и рост ЧСС во время физических упражнений. Мерцательная аритмия является наиболее распространенным НР, трепетание, НЖТ и ЖТ встречаются реже. К симптомам длительно протекающего тиреотоксикоза могут относиться непереносимость физической нагрузки, одышка при физической нагрузке и ан-гинальные боли в груди. Причина складывается из двух механизмов. Прирост энергии, необходимой для физических нагрузок, ограничен из-за плохого сердечного резерва в результате гиперметаболических потребностей организма в состоянии покоя. Устойчивая тахикардия неизбежно приводит к снижению сократимости сердца, нарушению диастолической функции и застою в легких. Длительное нарушение гемодинамики, вызванное чрезмерным уровнем гормонов ЩЖ, может прогрессировать до дисфункции ЛЖ; однако клинически значимая застойная СН остается редким явлением. При тяжелом тиреотоксикозе или тиреотоксическом кризе застойная СН встречается преимущественно у пациентов с ранее существовавшими заболеваниями сердца, такими как ише-мическая, гипертоническая или алкогольная КМП, а повышенные метаболические потребности еще больше ухудшают и без того ослабленный миокард. В большинстве случаев ХСН обратима и нивелируется при лечении тиреотоксикоза как первичного состояния.

Тиреотоксикоз может оказывать существенное влияние на ЖКТ. Чрезмерная симпатическая стимуляция может привести к усилению двигательных сокращений кишечника, вызывая ускорение прохождения пищи через кишечник и диарею. Тошнота и рвота являются частыми жалобами. Дисфагия может возникнуть в результате уменьшения закрытия верхнего сфинктера пищевода и уменьшения движения глоточных мышц. Крупные зобы могут физически сдавливать соседние структуры, такие как пищевод и трахея, что приводит к дисфагии и к ДН.

Другим серьезным осложнением является тиреотоксический периодический паралич, вызванный перемещением калия в мышечные клетки. Для него характерна триада: мышечный паралич, острая гипокалиемия и тиреотоксикоз.

Тиреотоксикоз может привести к значительным проблемам с репродуктивной системой, в частности к бесплодию. Женщины с избытком гормонов ЩЖ могут страдать ановуляцией, олигоменореей, менометроррагией и аменореей. У мужчин наблюдаются симптомы, связанные с избытком эстрогена, включая гинекомастию, снижение либидо и телеангиэктазии. У женщин в постменопаузе может развиваться тяжелый остеопороз, который может привести к переломам.

К признакам и симптомам, характерным для болезни Грейвса, относятся офтальмопатия, претибиальная микседема и акропатия; при узловом зобе характерны ощущение кома в горле, дисфагия или ортопноэ из-за сдавления пищевода или трахеи; при подостром тиреоидите наблюдается боль в передней области шеи (табл. 6.18).

Офтальмопатия, также известная как орбитопатия Грейвса, встречается у 25% пациентов с болезнью Грейвса. Основными признаками являются проптоз, периорбитальный отек и диплопия. Претибиальная микседема является редким внетиреоидным проявлением болезни Грейвса, возникающим у 1-4% пациентов. Поражения характеризуются слегка пигментированной утолщенной кожей, в первую очередь поражающей претибиальную область. Акропатия является наиболее редким внетиреоидным проявлением болезни Грейвса и сопровождается деформацией пальцев рук и ног.

Диагностика

Физикальный осмотр

При внешнем осмотре особое внимание следует уделить осмотру шеи и глаз, а также неврологической, сердечной, легочной систем и кожных покровов. При физикальном осмотре ЩЖ важно оценить размер, наличие узлов, плотность и симметричность. При болезни Грейвса ЩЖ симметрично увеличена, твердая, может быть выслушан шум при аускультации. При многоузловом зобе пальпируется увеличенная, мягкая ЩЖ. Иногда могут быть пальпированы отдельные узлы. При подостром тиреоидите железа, как правило, болезненная, при пальпации плотная.

Классическое проявление болезни Грейвса включает экзофтальм, который представляет собой тяжелый проптоз из-за увеличения экстраокулярных мышц; хемоз, инъекцию конъюнктивы, пери-орбитальный отек или отек век, а также расширение сосудов конъюнктивы. Невозможность закрыть веки может привести к изъязвлению роговицы. Диплопия может возникать из-за проптоза и дисфункции экстраокулярных мышц. Наличие повышенной концентрации гормонов ЩЖ и офтальмопатии настоятельно указывает на диагноз болезни Грейвса. Менее значительный проптоз может возникнуть при других причинах тиреотоксикоза из-за симпатической гиперактивности мышцы, поднимающей верхнее веко.

Неврологический осмотр может выявить беспокойство, нервозность, тревожность у пациента. При тиреотоксическом кризе изменение психического статуса может варьироваться от кататонии и депрессии до психоза. Физическое обследование может выявить тремор в состоянии покоя. Характерна гиперрефлексия. Тестирование подвижности и силы мышц может выявить уменьшение объема движений и проксимальную слабость конечностей. Длительное течение заболевания может привести к атрофии, наиболее заметной в мышцах голени и гипотенара.

Почти у каждого пациента с тиреотоксикозом наблюдается тахикардия в состоянии покоя. Повышенный кровоток через аортальный тракт часто приводит к систолическому шуму. Увеличение систолического и снижение ДАД приводит к увеличению пульсового давления, которое может снизить интенсивность нормальных сердечных тонов. У пожилых людей может отмечаться нерегулярный пульс.

Таблица 6.18. Жалобы и симптомы тиреотоксикоза

Жалобы	Симптомы	Дифференциальный диагноз
Потеря веса, независимо от питания	Худоба, кахексия	СД, мальабсорбция, ХСН
Непереносимость тепла, потливость	Гипертермия, влажная кожа	Гиперметаболические состояния (ФХЦ, карциноид), онкология, инфекция

Нервозность, беспокойство	Тревожность	Тревожность, ФХЦ, опухоль островковых клеток
Опухоль в области шеи	Зоб	Тиромегалия, инфекция
Припухлость век, покраснение, диплопия	Проптоз, хемоз, отек конъюнктивы, отставание век	Офтальмопатия, конъюнктивит, целлюлит
Сердцебиение	Тахикардия, ФП	Аритмия, ФХЦ, нервозность, побочные эффекты лекарственных препаратов
Одышка	Тахипноэ	ХСН, стенокардия, тяжелое состояние
Диарея, тошнота, рвота	Чувствительность кишечника	Гастроэнтерит, мальабсорбция. СРК
Сложность при вставании со стула, при расчесывании	Слабость проксимальных мышц	Миопатия
Дрожь конечностей	Тремор	Побочные эффекты лекарственных препаратов, идиопа-тический
Пигментация кожи	Утолщение кожи	Претибиальная микседема, болезнь Аддисона
Аменорея, олигоменорея		Гинекологические нарушения
Увеличение грудных желез	Гинекомастия	Идиопатическая, гиперсекреция эстрогенов

Исследование функциональной активности щитовидной железы

Измерение сывороточного ТТГ имеет самую высокую чувствительность и специфичность и должно использоваться в качестве первоначального скринин-гового теста. Когда вероятность тиреотоксикоза велика, возможно одновременное определение ТТГ и свободных T_4 и T_3. Концентрация ТТГ при тиреотоксикозе низкая (<0,1 мЕ/л), уровни свободных T_4 и T_3 повышены при манифестном тиреотоксикозе, в референсных значениях - при субклиническом. При аденомах гипофиза, секретирующих ТТГ, или периферической резистентности к гормонам ЩЖ выявляется повышенная концентрация гормонов ЩЖ и нормальная или несколько повышенная концентрация ТТГ.

Исследование иммунологических маркеров

Для подтверждения болезни Грейв-са используется определение титра АТ к рецептору ТТГ.
Если при обследовании выявлена увеличенная болезненная железа, плотная при пальпации, следует рассмотреть диагноз подострого или гнойного тиреоидита. При подостром тиреоидите СОЭ обычно составляет >50 мм/ч, а иногда и более 100 мм/ч.

Пациенты с безболевым и послеродовым тиреоидитом часто имеют анамнез аутоиммунных заболеваний и, как правило, повышенные сывороточные концентрации АТ к тиреоидной пероксидазе и тиреогло-булину.

Тиреоглобулин высвобождается вместе с гормонами ЩЖ при подостром, безболевом и послеродовом тиреоидите, тогда как его высвобождение подавляется при приеме экзогенного гормона ЩЖ. Прием левотироксина можно отличить от других причин тиреотоксикоза по низкому уровню тиреоглобулина в сыворотке и почти нулевому поглощению изотопа при сцин-тиграфии.

Методы визуализации

С помощью *УЗИ* определяется объем и эхоструктура ЩЖ. В норме объем ЩЖ у женщин не должен превышать 18 мл, у мужчин 25 мл. Эхогенность железы средняя, структура равномерная. Эхо-генность железы при болезни Грейвса равномерно снижена, эхоструктура обычно однородная, кровоснабжение усилено. При наличии узлового/многоузлового зоба выявляются образования в ЩЖ. При ти-реоидитах эхоструктура неоднородная, гипоэхогенные участки с неровными контурами и четкими границами, кровоток снижен.

Сцинтиграфия чаще всего используется для диагностики различных форм токсического зоба. Наиболее часто для сканирования ЩЖ используется изотоп технеция - ^{99m}Tc, ^{123}I, реже ^{131}I. ^{99m}Tc имеет короткий период полураспада (6 ч), что значительно уменьшает дозу облучения. По накоплению и распределению изотопа можно судить о функциональной активности ЩЖ, характере ее поражения (диффузном или узловом), объеме ткани после резекции или струмэктомии, наличии эк-топированной ткани.
При ДТЗ отмечается равномерное распределение изотопа. Сцинтиграфия ЩЖ показана при узловом или многоузловом зобе или с целью топической диагностики эктопированной ткани ЩЖ или загру-динного зоба. При функциональной автономии/многоузловом токсическом зобе активно функционирующие узлы накапливают изотоп, при этом окружающая тиреоидная ткань находится в состоянии супрессии. Сцинтиграфия рекомендуется, если диагноз болезни Грейвса не установлен клинически. У пациентов с болезнью Грейвса наблюдается диффузно повышенное поглощение изотопа. Поглощение изотопа у пациентов с тиреотоксикозом из эктопированных источников или при деструктивных тиреоидитах будет очень низким.

КТ и *МРТ, рентгенологическое исследование с контрастированием барием пищевода* помогают диагностировать за-грудинный зоб, уточнить расположение зоба по отношению к окружающей ткани, определить смещение или сдавление трахеи и пищевода.

Пункционная биопсия и цитологическое исследование проводятся при наличии узлов в ЩЖ. Пункционная биопсия показана при всех узловых образованиях более 1 см; риск наличия рака одинаков при солитарном узловом образовании и многоузловом зобе.

Лечение

Терапия тиреотоксикоза зависит от этиологии. Стратегии лечения включают тиреостатические препараты, радиоактивный йод, оперативное лечение и симптоматическое лечение.

Медикаментозная терапия болезни Грейвса

Медикаментозная терапия используется ДТЗ для достижения эутиреоза в качестве подготовки к оперативному лечению или радиойодтерапии, а также может использоваться как самостоятельный вид терапии у пациентов с высокой вероятностью ремиссии [некурящие пациенты, особенно женщины, с легким течением заболевания, небольшим зобом <40 мл и отрицательным или низким титром АТ к рецептору тиреотропного гормона (рТТГ)]; на фоне беременности, у пожилых людей и лиц с сопутствующими заболеваниями, увеличивающими хирургический риск или с ограниченной продолжительностью жизни, у пациентов с умеренной и тяжелой активностью эндокринной оф-тальмопатии.
Тиреостатическими тионамидными препаратами являются тиамазол и пропил-тиоурацил. Они ингибируют окисление и организацию йодида, ингибируя тирео-идную пероксидазу и связывая йодтиро-зины для синтеза T_4 и T_3. Пропилтиоура-цил в больших дозах снижает конверсию T_4 в T_3 в периферических тканях, ингиби-руя дейодиназу наружного кольца T_4. Эти препараты могут также оказывать противовоспалительное и иммуносупрессивное действие.

Тиамазол используется в качестве предпочтительного препарата при болезни Грейвса. Исключением является терапия в I триместре беременности и у пациентов с побочными реакциями на тиамазол. Тиамазол имеет несколько преимуществ по сравнению с пропилтио-урацилом, таких как лучшая эффективность: более длительный период полувыведения и продолжительность действия, дозировка один

раз в день по сравнению с дозировкой пропилтиоурацила 2-3 р/ день; и менее серьезные побочные эффекты.

Тиамазол первоначально назначается в относительно больших дозах: 30-40 мг (на 2 приема), пропилтиоурацил - 300- 400 мг (на 3-4 приема). На фоне такой терапии спустя 4-6 нед у 90% пациентов с тиреотоксикозом удается достичь эути-реоидного состояния, первым признаком которого является нормализация уровня свободного T_4. Уровень ТТГ может еще долго оставаться пониженным.

После нормализации уровня свT_4 пациенту начинают снижать дозу тиреостати-ка и примерно через 2-3 нед переходят на прием поддерживающей дозы. Есть два подхода к лечению болезни Грейвса: титрование дозы и схема «блокируй и замещай». В первом варианте доза титруется с течением времени до минимальной (10 мг в день), необходимой для поддержания эутиреоидного состояния. В режиме «блокируй и замещай» используется более высокая доза тиреостатика с одновременным назначением заместительной дозы левотироксина. Эти два режима одинаково эффективны, но режим «блокируй и замещай» связан с более высокой частотой побочных эффектов. Функцию ЩЖ следует проверять каждые 2-3 мес после того, как пациент достиг эутирео-идного состояния. ТТГ может оставаться подавленным в течение нескольких месяцев, поэтому сывороточные уровни свT_4 и T_3 должны контролироваться для оценки эффективности терапии.
На период до достижения эутиреоза, а зачастую и на более длительный срок, пациентам с тиреотоксикозом целесообразно назначение β-АБ (пропранолол - 120 мг/сут на 3-4 приема или селективные препараты, например, бисопролол 5 мг/сут, атенолол - 100 мг/сут однократно). При тяжелом, длительном тиреотоксикозе и при наличии симптомов надпочечниковой недостаточности показано назначение ГК: преднизолона - 10-15 мг/сут перорально или гидрокортизона 50-75 мг/сут внутримышечно.

После достижения эутиреоза поддерживающую дозу тиамазола 5-10 мг в день или 50 мг пропилтиоурацила 2 или 3 р/день или ниже следует продолжать в течение 12-18 мес. Перед отменой тире-остатической терапии желательно определить уровень АТ к рТТГ для прогнозирования исхода лечения: больше шансов на стойкую ремиссию имеют пациенты с низким уровнем АТ к рТТГ. Риск рецидива оценивается в 50-55%. Если у пациента с ДТЗ после отмены тиамазола вновь развивается тиреотоксикоз, необходимо рассмотреть вопрос о проведении радио-йодтерапии или тиреоидэктомии.

Побочные эффекты тиреостатиче-ской терапии. Незначительные побочные эффекты тиреостатиков возникают примерно у 5% пациентов. Эти побочные эффекты включают зуд, артралгию и желудочно-кишечные расстройства. У пациентов с незначительными кожными реакциями может быть добавлен антиги-стаминный препарат или один тиреоста-тик можно заменить на другой. Основные побочные эффекты тиреостатиков редки. Агранулоцитоз, при котором абсолютное количество гранулоцитов составляет менее 500 клеток/мм^3, может представлять угрозу для жизни. Пациенты обычно отмечают лихорадку и боль в горле, иногда с другими менее распространенными симптомами, такими как озноб, диарея и миал-гия. Другим основным побочным эффектом является гепатотоксичность. Наиболее частым проявлением гепатотоксичности является гепатит. Гепатотоксичность редко может проявляться как острая печеночная недостаточность, которая связана с пропилтиоурацилом чаще, чем с тиамазолом, и может потребовать пересадки печени. У пациентов, принимающих тиамазол, может возникнуть холестаз; этот побочный эффект редко встречается у пропилтиоу-рацила, для которого проблемы с печенью в основном связаны с гепатоцеллюлярным некрозом. Васкулит является очень редким осложнением, о котором сообщалось во время терапии тиреостатиками. Ва-скулит часто ассоциируется с антиней-трофильными цитоплазматическими АТ и чаще

встречается у пациентов, принимающих пропилтиоурацил. Пациенты могут страдать от лихорадки, артралгии и поражения кожи или иметь недостаточность органов - главным образом почек и легких.
Перед началом тиреостатической терапии рекомендуется определение исходной развернутой гемограммы с подсчетом процентного содержания пяти типов лейкоцитов, а также печеночного профиля, включая билирубин и трансаминазы. У всех пациентов, получающих тиреостатики при фебрильных состояниях и при фарингите, ангине, следует определять уровень лейкоцитов и лейкоцитарную формулу. Рутинное периодическое определение уровня лейкоцитов не рекомендуется.

Пациент должен быть предупрежден о побочных эффектах тиреостатических препаратов и необходимости без промедления отменить препарат и обратиться к лечащему врачу при появлении зудящей сыпи, желтухи (пожелтения кожных покровов), ахолического кала или потемнения мочи, артралгии, болей в животе, тошноты, лихорадки или фарингита.

При наличии лихорадки срочно исследуется клинический анализ крови. При выявлении нейтропении (абсолютное количество нейтрофилов $<1,5\times10^9$/л) или агранулоцитоза (абсолютное количество нейтрофилов $<0,5\times10^9$/л) тирео-статик отменяется пожизненно, пациент госпитализируется, назначается антибактериальная терапия препаратами широкого спектра внутривенно. Возможно применение препаратов грануло-цитоколониестимулирующих факторов в дозе 5 мкг/кг/сут подкожно или внутривенно, до достижения абсолютного количества нейтрофилов $1,5\times10^9$/л. Контроль клинического анализа проводится ежедневно. После нормализации количества нейтрофилов и стабилизации состояния показаны оперативное лечение или радиойодтерапия.

Функция печени должна быть определена у пациентов, принимающих про-пилтиоурацил, испытывающих зудящую сыпь, желтуху, обесцвеченный стул или потемнение мочи, артралгию, боль в животе, потерю аппетита и тошноту. Необходимо отменить тиреостатик и направить пациента на терапию радиоактивным йодом или хирургическое вмешательство или перевести его на другое антитиреоидное средство, если терапия радиоактивным йодом или операция не показаны.

Терапия болезни Грейвса радиоактивным йодом

Радиойодтерапия будет предпочтительна при рецидиве ДТЗ после курса лечения тиреостатиками, у пациентов с развившимися побочными эффектами на фоне лечения тиреостатиками, у пациентов с сопутствующими заболеваниями, увеличивающими хирургический риск. Пациенты с периодическим тиреотоксическим гипокалиемическим параличом, ЛГ или застойной СН также являются кандидатами для терапии радиоактивным йодом.

Терапия радиоактивным йодом противопоказана при беременности, кормлении грудью, пациентам с тяжелой офтальмо-патией, при наличии или подозрении на злокачественную опухоль ЩЖ.

Лечение тиамазолом перед проведением радиойодтерапии при ДТЗ оправдано у пациентов, находящихся в группе риска по развитию осложнений из-за обострения тиреотоксикоза (пациенты с выраженной симптоматикой, при уровне свT_4 в 2-3 раза выше нормы, пациенты с сердечно-сосудистыми нарушениями и пациенты пожилого возраста), тиреоста-тическую терапию отменяют за 2-3 дня до радиойодтерапии. Возможно, данной группе пациентов понадобится возобновление тиреостатической терапии через 3-7 дней после приема радиофармпрепарата. Пациенты в этой группе риска должны получать лечение β-АБ. В ряде ситуаций (агранулоцитоз, лейкопения,

аллергические реакции) терапия ^{131}I может быть назначена и без какой-либо подготовки.

Достаточную активность ^{131}I следует вводить в один прием, обычно в средней дозе 10-15 мКи (370-555 МБк). Возможен индивидуальный расчет активности препарата на основе размера ЩЖ и ее способности улавливать ^{131}I. Врач должен предоставить письменные рекомендации относительно мер радиационной безопасности после лечения. Если меры предосторожности не соблюдаются, следует выбрать альтернативную терапию.
У пациенток детородного возраста за 48 ч до терапии ^{131}I необходимо провести тест на беременность. Планирование беременности у женщин должно быть отложено до установления стабильного эутиреоза (на фоне заместительной терапии левотироксином). Обычно это занимает 4-6 мес или дольше. Зачатие должно быть отложено на 3-4 мес у мужчин. У кормящих женщин терапию ^{131}I не следует назначать в течение как минимум 6 нед после прекращения лактации, чтобы гарантировать, что ^{131}I больше не будет активно концентрироваться в тканях молочной железы. Перерыв 3 мес более надежно гарантирует, что связанное с лактацией увеличение активности симпортеров йодида натрия в молочной железе вернется к норме. Грудное вскармливание не должно быть возобновлено после терапии ^{131}I.

Наблюдение в течение первых 1-2 мес после терапии ^{131}I по поводу ДТЗ должно включать оценку свободного T_4, T_3 и ТТГ. Биохимический мониторинг следует продолжать с интервалом 4-6 нед в течение 6 мес или до тех пор, пока пациент не достигнет гипотиреоза и будет получать стабильную заместительную дозу левотироксина. Большинство пациентов достигают гипотиреоза в течение 2-6 мес. Если тиреотоксикоз при ДТЗ сохраняется через 6 мес после терапии ^{131}I, рекомендуется повторное лечение ^{131}I. Терапия ББ может быть прекращена при нормализации свT_4 и T_3. Доза тиреоста-тика постепенно снижается по мере снижения свT_4 и T_3 вплоть до полной отмены. При снижении свT_4 ниже референсных значений следует назначить левотироксин для компенсации гипотиреоза. Коррекция дозы производится на основании оценки уровня свT_4, так как уровень ТТГ может не сразу меняться в ответ на развитие гипотиреоза.

После достижения эутиреоза рекомендуется проводить исследование функции ЩЖ не реже 1 раза в год в течение всей жизни.
Побочные эффекты радиойодтерапии. Риск развития онкологических заболеваний после проведения радиойодтерапии не превышает такового у остальной популяции. Частым осложнением является дисфункция слюнных и слезных желез. Си-алоаденит развивается у 33% пациентов, ксеростомия - у 4,4%, нарушение саливации - у 5,4%, кератоконъюнктивит - у 14% больных.

После радиойодтерапии возможно развитие синдрома деструкции, который обусловлен поступлением в кровоток избыточного количества гормонов из разрушающейся ЩЖ.

Ухудшение течения эндокринной оф-тальмопатии после радиойодтерапии наблюдается у 4-33% пациентов.

Оперативное лечение болезни Грейвса

Показаниями к хирургическому лечению являются: крупный зоб (>80 мл) или компрессия органов шеи, относительно низкое поглощение радиойода, наличие или подозрение на злокачественную опухоль ЩЖ, большие узлы ЩЖ (>4 см), особенно функционально неактивные при сканировании ^{123}I или ^{99m}Tc, высокий уровень АТ к рТТГ, умеренная или тяжелая активность эндокринной офтальмопатии.

Тотальная тиреоидэктомия является методом выбора хирургического лечения ДТЗ. Перед проведением тиреоидэкто-мии пациент должен достичь эутиреоза на фоне

лечения тиреостатиками. Если достижение эутиреоидного состояния невозможно (аллергия на антитиреоидные препараты, агранулоцитоз) и существует необходимость в срочном проведении тиреоидэктомии, необходимо назначение плазмафереза, калия йодида в виде 5-7 капель (0,25-0,35 мл) раствора Лю-голя (8 мг йодида/капля), растворенного с водой, 3 р/день за 10 дней до операции в сочетании с ББ и ГК.

При обнаружении узлов ЩЖ у пациента с ДТЗ узел следует оценивать и лечить в соответствии с принципами, касающимися узлов ЩЖ у пациентов с эутиреозом. Узлы ЩЖ размером более 1 см исследуются с помощью тонкоигольной аспира-ционной биопсии. Нефункционирующие или гипофункционирующие при сцинти-графии узлы имеют более высокую вероятность быть злокачественными. Если цитопатология подозрительна или диагностирована злокачественная опухоль, рекомендуется хирургическое вмешательство после нормализации функции ЩЖ с помощью тиреостатиков.

После проведения тиреоидэктомии прием антитиреоидных препаратов и ББ необходимо прекратить. Препараты ле-вотироксина назначаются сразу в полной заместительной дозе из расчета ориентировочно 1,7 мкг/кг массы тела пациента. Определить уровень ТТГ следует через 6-8 нед после операции. После стабилизации и нормализации ТТГ его следует измерять ежегодно или чаще при наличии показаний.

Наиболее распространенными осложнениями после тиреоидэктомии являются гипопаратиреоз и повреждение гортанного нерва, которые могут быть временными или постоянными, послеоперационное кровотечение и осложнения, связанные с общим наркозом.

Рекомендуется определение уровня кальция для исключения развития ги-попаратиреоза, при его подтверждении назначаются препараты кальция и витамина D.

Лечение многоузлового токсического зоба и токсической аденомы

Пациентам с многоузловым токсическим зобом и токсической аденомой показана терапия радиоактивным йодом или ти-реоидэктомия. Длительное лечение тиа-мазолом целесообразно лишь в случаях невозможности выполнить радикальное лечение (старческий возраст, наличие тяжелой сопутствующей патологии).

Показаниями к радиойодтерапии являются: пожилой возраст пациента, сопутствующая патология, предшествующая операция на передней поверхности шеи, небольшой размер зоба.

Противопоказания к радиойодтерапии включают беременность, лактацию, сосуществующий рак ЩЖ.

Поскольку радиойодтерапия может вызывать преходящее обострение тиреотоксикоза, рекомендован прием β-АБ у пожилых пациентов и пациентов с ССЗ или тяжелым тиреотоксикозом. Возможно предварительное лечение тиреостатиками перед применением ^{131}I у таких пациентов с высоким риском развития осложнений на фоне усугубления тиреотоксикоза. Возможно возобновление тиреостати-ческой терапии через 3-7 дней после введения ^{131}I.

Пациенты молодого и среднего возраста, как правило, не требуют предварительной подготовки тиреостатиками, но могут получать β-АБ для симптоматической терапии.

Достаточная активность ^{131}I должна быть назначена за одно применение. Активность ^{131}I, используемая для лечения многоузлового токсического зоба и токсической аденомы, рассчитывается на основе размера зоба и обычно выше, чем

требуется для лечения ДТЗ (350-450 Гр). Целью лечения является деструкция автономно функционирующей ткани с восстановлением эутиреоза.

Наблюдение после терапии ^{131}I в течение первых 1-2 мес включает оценку свT_4, T_3 и ТТГ. Биохимический мониторинг следует продолжать с интервалом 4-6 нед в течение 6 мес или до достижения гипотиреоза, компенсированного на фоне заместительной терапии левотироксином.

При сохранении тиреотоксикоза спустя 6 мес после терапии ^{131}I рекомендуется повторное лечение. У пациентов с минимальным ответом через 3 мес после терапии может быть рассмотрена повторная радиойодтерапия. В тяжелых или рефрактерных случаях персистирующего тиреотоксикоза, вызванного многоузловым токсическим зобом или токсической аденомой, после лечения ^{131}I может рассматриваться хирургическое вмешательство.

Показания к хирургическому лечению: наличие симптомов сдавления в области шеи, сосуществующий рак ЩЖ, большой размер зоба (>80 мл), загрудинный зоб, недостаточное поглощение радиофармпрепарата, необходимость быстрой коррекции тиреотоксикоза.

Противопоказания к хирургическому вмешательству: ССЗ, рак конечной стадии. Беременность является относительным противопоказанием, и хирургическое вмешательство следует применять только в тех случаях, когда требуются быстрый

контроль тиреотоксикоза и использование тиреостатиков невозможно.
Методом выбора при многоузловом токсическом зобе является тотальная или предельно-субтотальная тиреоидэкто-мия. Операцией выбора при токсической аденоме является резекция пораженной доли ЩЖ. Перед проведением оперативного лечения необходимо достижение эу-тиреоза на фоне приема тиреостатических препаратов, при необходимости - ББ. Прием йода перед операцией не показан из-за риска обострения тиреотоксикоза.

После тиреоидэктомии по поводу многоузлового токсического зоба рекомендуются определение уровня кальция сыворотки и, основываясь на полученных результатах, дополнительное назначение препаратов кальция и витамина D.

Прием тирозола должен быть прекращен после операции, β-АБ должны быть постепенно отменены.

Заместительная терапия после тирео-идэктомии препаратами левотироксина должна быть начата в дозе, соответствующей весу пациента (1,7 мкг/кг) и его возрасту, пожилые пациенты нуждаются в немного меньшей дозе. ТТГ должен определяться каждые 1-2 мес до тех пор, пока не стабилизируется, а затем - ежегодно.

После операции по поводу токсической аденомы уровни ТТГ и свТ4 должны быть определены через 4-6 нед после операции, и при устойчивом повышении уровня ТТГ должна быть начата терапия препаратами левотироксина. Также показано профилактическое назначение йодидов.

При рецидиве тиреотоксикоза после оперативного лечения многоузлового токсического зоба или токсической аденомы методом выбора лечения является терапия радиоактивным йодом.

Лечение тиреотоксикоза во время беременности

При выявлении подавленного уровня ТТГ в I триместре (менее 0,1 мЕд/л) необходимо определить уровень свT_4 и T_3. Дифференциальная диагностика ДТЗ и гестационного транзиторного тиреотоксикоза основывается на выявлении зоба, АТ к рТТГ,

эндокринной офтальмопатии и другой аутоиммунной патологии. Проведение сцинтиграфии ЩЖ абсолютно противопоказано.

Методом выбора лечения тиреотоксикоза во время беременности являются тиреостатические препараты. Подбирается такая доза тиреостатика, которая позволяет сохранить умеренно повышенный уровень свT_4, не добиваясь нормализации ТТГ. Пропилтиоурацил и тиамазол свободно проникают через плацентарный барьер, попадают в кровь плода и могут вызвать развитие гипотиреоза и зоба и рождение ребенка со сниженным интеллектом. Поэтому антитиреоидные препараты назначают в минимально возможных дозах. Доза тирозола не должна превышать 15 мг/сут. Доза пропилтиоурацила - 200 мг сутки. Контроль свT_4 осуществляется через 2-4 нед. После достижения целевого уровня свT_4 доза тиреостатика уменьшается до поддерживающей (тирозола до 5-7,5 мг, пропилтиоурацила до 50-75 мг). Уровень свT_4 необходимо контролировать ежемесячно или по необходимости. К концу II и в III триместре вследствие усиления иммуносупрессии наступает иммунологическая ремиссия ДТЗ, и у большинства беременных тиреостатик отменяется.

Препаратом выбора в I триместре является пропилтиоурацил, во II и III - тиа-мазол. Это связано с тем, что прием тиама-зола в единичных случаях может быть ассоциирован с врожденными аномалиями, развивающимися в период органогенеза в I триместре. У пациенток, получающих тиамазол, при подозрении на беременность необходимо в максимально ранние сроки проводить тест на беременность и, при ее подтверждении, переводить их на прием пропилтиоурацила, а в начале II триместра вновь возвращаться к приему тиамазола. Использование схемы «блокируй и замещай» противопоказано во время беременности.

В случае тяжелого течения тиреотоксикоза и необходимости приема высоких доз антитиреоидных препаратов, а также непереносимости тиреостатика (аллергические реакции или выраженная лейкопения) показано оперативное лечение, которое можно проводить во II триместре, когда ниже риск спонтанного аборта или преждевременных родов, а также тератогенного воздействия анестетиков. После тиреоидэктомии или предельно субтотальной резекции ЩЖ назначается заместительная терапия левотироксином из расчета 2,3 мкг/кг массы тела.

Проведение радиойодтерапии беременным абсолютно противопоказано. При транзиторном ХГЧ-индуцированном снижении уровня ТТГ на ранних сроках беременности терапия тиреостатиками назначаться не должна.

АТ к рТТГ свободно проникают через трансплацентарный барьер и могут вызвать транзиторный тиреотоксикоз у плода и новорожденного. Пациенткам, у которых ДТЗ был диагностирован во время беременности, уровень АТ к рТТГ необходимо определить при постановке диагноза, а при его повышении - на 22-26-й неделе беременности. При высоком уровне АТ к рТТГ в III триместре и тяжелом течении ДТЗ вероятность развития врожденного тиреотоксикоза особенно велика. У женщин с повышенным уровнем АТ к рТТГ, а также у получающих тиреостатическую терапию по поводу ДТЗ необходимо проведение УЗИ плода с целью выявления признаков нарушения функции ЩЖ, к которым относятся задержка роста, отечность, зоб, СН. У всех новорожденных от женщин с ДТЗ необходимо оценивать функцию ЩЖ и при необходимости проводить соответствующее лечение.

При выявлении тиреотоксикоза в послеродовом периоде необходимо проведение дифференциальной диагностики между ДТЗ и послеродовым тиреоидитом. Женщинам с выраженными симптомами тире-отоксической фазы послеродового тиреои-дита могут быть рекомендованы β-АБ.

Лечение йод-индуцированного тиреотоксикоза

Для лечения манифестного йод-индуцированного тиреотоксикоза используются β-АБ в виде монотерапии или в комбинации с тиамазолом. Доза тиама-зола составляет 20-40 мг/сут.
Различают два типа амиодарон-индуцированного тиреотоксикоза в соответствии с механизмом развития: йод-индуцированная форма тиреотоксикоза (тип 1) и деструктивный тиреоидит (тип 2). 1-й тип обычно встречается у пациентов с функциональной автономией ЩЖ при узловом зобе или ДТЗ, тогда как 2-й тип возникает в результате прямого повреждения или индукции апоптоза в тиреоци-тах амиодароном.

На фоне терапии амиодароном оценка функции ЩЖ рекомендуется до, затем через 1 и 3 мес после начала лечения, а затем с интервалом 3-6 мес.

Решение об отмене амиодарона в условиях тиреотоксикоза должно приниматься индивидуально после консультации с лечащим кардиологом, в зависимости от клинических проявлений и наличия или отсутствия эффективной альтернативной антиаритмической терапии.

Дифференциальная диагностика 1-го и 2-го типов амиодарон-индуцированно-го тиреотоксикоза основывается на проведении ультразвуковой допплерогра-фии с оценкой кровотока ЩЖ, а также на проведении сцинтиграфии. Однако во многих случаях эти методы оказываются неэффективными. Часто поражение ЩЖ является смешанным с признаками как йод-индуцированного, так и деструктивного тиреоидита.

Лечение 1-го типа амиодарон-индуци-рованного тиреотоксикоза заключается в приеме тиреостатических препаратов, при 2-м типе показан прием ГК. В случае невыраженного ответа пациента на монотерапию указанными препаратами, при сочетании двух типов амиодарон-инду-цированного тиреотоксикоза, а также при невозможности четко определить тип поражения ЩЖ показано применение тире-остатиков совместно с ГК.

У пациентов с амиодарон-индуциро-ванным тиреотоксикозом при отсутствии эффекта от агрессивной комбинированной терапии тиамазолом и преднизолоном должна быть выполнена тиреоидэктомия.

Лечение тиреотоксикоза вследствие деструктивного тиреоидита

Тиреотоксикоз при подостром тиреоидите носит деструктивный характер, поэтому назначение тиреостатической терапии противопоказано. Для снятия выраженности симптомов тиреотоксикоза может быть использована симптоматическая терапия (ББ, седативные препараты). Главная задача врача - снять выраженную воспалительную реакцию в ЩЖ, купировать болевой синдром, нормализовать температуру тела. С этой целью назначают ГК или НПВП.

Преднизолон назначается в дозе 0,5- 0,8 мг/кг массы тела, при СОЭ около 100 мм/ч - до 1 мг/кг массы тела. Дозу гормона начинают снижать на 5 мг каждые 3-5 дней до полной отмены при достижении 2 критериев: стойкой ликвидации болевого синдрома в области ЩЖ, нормализации СОЭ.

НПВП назначают в стандартных для каждого препарата дозировках до достижения терапевтических целей.

Контроль тиреоидного статуса, УЗИ ЩЖ осуществляется в течение 1-2 лет каждые 6 мес.

Лечение тиреотоксикоза редкой этиологии

Диагноз ТТГ-секретирующей опухоли гипофиза (тиреотропиномы) основывается на несоответствии нормального или повышенного уровня ТТГ высокому уровню свT_4 и T_3, при этом обычно при МРТ выявляется аденома гипофиза, отсутствуют семейный

анамнез и данные генетического исследования, характерные для синдрома резистентности к тиреоидным гормонам.

Пациентам с тиреотропиномами показано оперативное лечение, которое должно проводиться опытным нейрохирургом. Пациентам со *struma ovarii* показано оперативное лечение. Лечение тиреотоксикоза, вызванного хорионкарциномой, включает терапию тиамазолом и лечение первичной опухоли.

Тиреотоксический криз

Тиреотоксический криз - опасное для жизни состояние, проявляющееся резким увеличением выраженности симптомов тиреотоксикоза у больных диффузным или диффузно-узловым токсическим зобом.

Клиническая картина при тиреотокси-ческом кризе во многом повторяет таковую при неосложненном тиреотоксикозе, однако проявления носят более тяжелый характер. Потливость и непереносимость высоких температур, наблюдаемые при тиреотоксикозе, при тиреотоксическом кризе могут смениться лихорадкой до 40-41 °С и выраженной потерей жидкости без признаков инфекции. Синусовая тахикардия - предсердными НР сердца с различной степенью желудочковой дисфункции и развитием СН. Поражение ЦНС проявляется в виде возбуждения, эмоциональной лабильности, вплоть до развития психоза, спутанности сознания и комы. Со стороны ЖКТ характерны тошнота, рвота, диарея, разлитые боли в животе, гепатомегалия, желтуха. В большинстве случаев в анамнезе удается выявить провоцирующие факторы развития тиреотоксического криза, такие как самостоятельное прекращение приема тиреостатиков, хирургическое вмешательство на других органах при нераспознанном тиреотоксикозе, травма, инфекция, радиойодтерапия.

Диагностика тиреотоксического криза базируется на клинических данных, и его следует ожидать у пациентов с тяжелым тиреотоксикозом и декомпенсацией его системных осложнений. Пациенты с тире-отоксическим кризом с более 45 баллами по шкале Burch-Wartofsky или с кризом 1-й или 2-й степени по системе Японской тиреоидной ассоциации и признаками системной декомпенсации требуют интенсивных терапевтических мероприятий (табл. 6.19, 6.20). Решение о начале интенсивной терапии у пациентов с 25-44 баллами по шкале Burch-Wartofsky должно основываться на клинической картине.

Следует использовать комплексный подход к лечению пациентов с тиреоток-сическим кризом, включая тиреостатики, β-АБ, неорганический йодид, терапию ГК, регидратацию, нутритивную поддержку, а также респираторную помощь и мониторинг в отделении интенсивной терапии.
Тиреостатическая терапия: нагрузочная доза тиамазола составляет 60-100 мг/сут, пропилтиоурацила - 600-1600 мг/сут.

Таблица 6.19. Балльная шкала диагностики тиреотоксического криза по Burch-Wartofsky

Нарушение терморегуляции		Сердечно-сосудистые проявления	
Температура тела, °С	Баллы	Тахикардия, в минуту	Баллы
37,2-37,7	5	99-109	5
37,8-38,2	10	110-119	10
38,3-38,8	15	120-129	15
38,9-39,4	20	130-139	20
39,5-39,9	25	>140	25
>40,0	30	ФП	10
СН		Неврологические проявления	
Степень тяжести	Баллы	Степень тяжести	Баллы
Легкая - отеки ног	5	Легкая - возбуждение	10
Умеренная - хрипы в нижних отделах легких	10	Умеренная - делирий, психоз, ступор	20
Тяжелая - отек легких	15	Тяжелая - судороги, кома	30

Гастроинтестинальные, печеночные проявления		Провоцирующий фактор	
Степень тяжести	Баллы		Баллы
Умеренная - диарея, тошнота, рвота, боль в животе	10	«+»	10 0
Тяжелая - желтуха	20	«-»	

Примечание. <25 баллов - тиреотоксический криз маловероятен; 25-44 балла - высокая вероятность развития тиреотоксического криза; 44 баллов - тиреотоксический криз.

Таблица 6.20. Диагностические критерии тиреотоксического криза Японской тиреоидной ассоциации

	Лабораторно подтвержденный тиреотоксикоз	Проявления ЦНС: беспокойство, делирий, умственные аберрации/психозы, сонливость/ летаргия, кома (≤14 по шкале комы Глазго)	Лихорадка: ≥38 °С. Тахикардия: ≥130 в минуту или ≥130 при мерцательной аритмии. Застойная СН: отек легких, влажные хрипы более чем на половине поля легкого, кардиогенный шок или класс IV по NYHA или ≥класса III в классификации Killip. Желудочно-кишечные/печеночные проявления: тошнота, рвота, диарея или общий уровень билирубина ≥3,0 мг/дл (количество признаков)
Подтвержденный тиреотоксиче-ский криз (ТК 1)	+	+	1
	+	-	3
Вероятный тире-отоксический криз (ТК 2)	+	-	2
	-	Признаки ТК 1 без лабораторного подтверждения	

Препараты вводятся через назогастраль-ный зонд или ректально (при отсутствии диареи). Описаны протоколы приготовления форм для внутривенного, ректального и трансдермального введения в условиях медицинского учреждения.

Для предотвращения выхода предсин-тезированных гормонов из фолликулов используется калия йодид - раствор Люголя [8 мг/капля (0,05 мл)] 8 капель каждые 6 ч или лития карбонат по 300 мг каждые 6 ч с коррекцией дозы для поддержания концентрации лития в плазме на уровне 0,8-1,2 мэкв/л (1 ммоль/л). Терапию йодом необходимо начинать не ранее чем через 1 ч после приема тиреостатиков.

При ухудшении состояния, несмотря на проводимую терапию, одним из возможных вариантов лечения является тиреои-дэктомия. Рекомендовано проведение оперативного лечения при неэффективности медикаментозного лечения пожилым пациентам при наличии легочной, сердечной либо почечной недостаточности.

Для снижения уровня гормонов в периферическом кровотоке применяют перитонеальный диализ или плазмаферез. Возможно применение холестирамина[р] по 4 г 4 р/сут.

Меры, направленные на предотвращение системной декомпенсации, включают борьбу с гипертермией, дегидратацией, СН, НР сердца, а также относительной надпочечниковой недостаточностью.

Гипертермию купируют с помощью парацетамола по 500 мг 3 р/день и наружного охлаждения (охлаждающие одеяла, лед). С целью предотвращения сосудистого коллапса и шока пациенты с тирео-токсическим кризом требуют обязательного возмещения потерянной жидкости (вследствие гипертермии, потоотделения, рвоты, диареи). Потребность в жидкости обычно составляет 3-5 л в сутки. Осторожность следует соблюдать у пациентов с СН. Внутривенное введение 5-10% раствора декстрозы и при необходимости электролитов позволяет восстановить запасы

гликогена в печени, купировать гиперкальциемию, наблюдаемую у некоторых пациентов. Обязательно должен быть восполнен недостаток витаминов, в первую очередь тиамина, повышенный клиренс которых может наблюдаться при тиреотоксикозе.
Лечение сердечно-сосудистых проявлений тиреотоксического криза - НР сердца и СН включает в себя назначение ААП и диуретиков. Снижение активности симпатоадреналовой системы осуществляется с помощью ББ. Предпочтительно применение селективных препаратов: эсмолол 250-500 мкг/кг в/в, с последующей титрацией 50-100 мкг/кг/мин в зависимости от эффекта, бисопролол 2,5-5 мг/сут, атенолол - 100 мг/сут, неселективный препарат пропранолол менее предпочтителен - 120 мг/сут на 3-4 приема. ЧСС должна контролироваться до ≤130 в минуту.

При невозможности применения β-АБ применяют симпатолитики, в частности резерпин (0,25-0,5 мг внутрь каждые 4 ч либо парентерально 1 мл 0,25% раствора в/м каждые 6-8 ч). Дигоксин применяется в дозах, превосходящих назначаемые у пациентов без тиреотоксикоза. Его назначение требует тщательного мониторинга сывороточной концентрации препарата по мере компенсации тиреотоксического криза с целью предотвращения дигиталисной интоксикации.

Для купирования относительной над-почечниковой недостаточности применяют ГК: гидрокортизон в начальной дозе 300 мг, далее по 100 мг каждые 8 ч в течение 24-36 ч, преднизолон - 25 мг/сут (5-60 мг), метилпреднизолон - 375 мг/сут (80-1000 мг), дексаметазон - 8 мг/сут (1,5-16 мг).

Выявление провоцирующего фактора и лечение, направленное на его устранение, являются обязательными компонентами терапии тиреотоксического криза.

Литература

1. Трошина Е.А., Свириденко Н.Ю., Вануш-ко В.Э., Румянцев П.О., Фадеев В.В., Петунина Н.А. Рецензенты: Мельниченко Г.А., Гринева Е.Н. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению тиреотоксикоза с диффузным зобом (диффузный токсический зоб, болезнь Грейвса-Базедова), узловым./ многоузловым зобом. 2014.

2. Эндокринология: национальное руководство / Под ред. И.И. Дедова, Г.А. Мельниченко. 2-е изд., перераб. доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 1112 с.: ил.

3. De Leo S., Lee S.Y., Braverman L.E. Hyperthyroidism // The Lancet. 2016. Vol. 388, N 10047. P. 906-918. doi: 10.1016/ s0140-6736(16)00278-6

4. Devereaux D., Tewelde S.Z. Hyperthyroidism and Thyrotoxicosis // Emergency Medicine Clinics of North America. 2014. Vol. 32, N 2. P. 277-292. doi: 10.1016/j.emc.2013.12.001

5. Ross D.S., Burch H.B., Cooper D.S., Greenlee M.C., Laurberg P., Maia A.L., Rivkees S.A., Samuels M., Sosa J.A., Stan M.N., Walter M.A. 2016 American Thyroid Association Guidelines for Diagnosis and Management of Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis.

Ожирение

Ожирение - хроническое заболевание, гетерогенное по этиологии и клиническим проявлениям, прогрессирующее при естественном течении, характеризующееся избыточным отложением жировой массы в организме и рецидивирующим характером.

Более обширное определение представлено Американской ассоциацией бариатрических хирургов, в котором ожирение характеризуется как хроническое, рецидивирующее, многофакторное, нейроповеденче-ское заболевание, при котором увеличение жировых отложений способствует дисфункции жировой ткани и увеличению физической нагрузки на организм, обусловленной аномальной массой тела, что приводит к неблагоприятным метаболическим, биомеханическим, психосоциальным последствиям.

Эпидемиология

Ожирение является одной из величайших эпидемий общественного здравоохранения XXI в. В мире, по сведениям ВОЗ, около 2 млрд человек имеют избыточную массу тела или ожирение. Из них более 650 млн имеют ожирение. В России распространенность избыточной массы тела/ожирения составляет 46,5% среди мужчин и 51,7% среди женщин. Угроза избыточного веса и ожирения определяется ассоциацией данных состояний с увеличением риска развития ССЗ, СД 2 типа и онкологических заболеваний. Растет количество доказательств того, что увеличение массы тела приводит к увеличению смертности от всех причин.

Этиология и патогенез

У человека индивидуальный расход энергии зависит от трех факторов:

■ основной обмен, соответствующий затратам энергии на поддержание основных физиологических функций в стандартных условиях;

■ специфически-динамическое действие пищи (термогенный эффект), составляющее около 5-10% общей затраты энергии и связанное с дополнительным расходом энергии на пищеварение;

■ физическая активность.

Известно, что жировая ткань является не пассивным депо энергии, а важным эндокринным органом, играющим ключевую роль в энергетическом гомеостазе. Жировая ткань делится на белую и бурую (рис. 6.7).

Рис. 6.7. Виды и функции жировой ткани

Адипоцит (жировая клетка) является сложной и метаболически активной эндокринной железой, производящей множество адипоцитокинов. Часть из них являются провоспалительными или играют роль в свертывании крови (например, ФНОα, ИЛ-6, ингибитор активатора плазминогена-1, простагландины); другие участвуют в

механизмах чувствительности к инсулину и регуляции аппетита (лептин, адипонектин, грелин, омен-тин, висфатин и др.). Нарушение функции адипоцитов при ожирении приводит к феномену «липотоксичности», в результате которого свободные жирные кислоты откладываются в аномальных локусах, таких как мышечная ткань и печень. Такое избыточное накопление ассоциировано с клеточной дисрегуляцией, оксидативным стрессом, ИР и воспалением. Именно абдоминальный тип ожирения чаще сопровождается ИР и гиперинсулинемией, дислипидемией и АГ, гиперандрогенией и гирсутизмом у женщин, составляя основу метаболического синдрома. Диагноз абдоминального ожирения ставится при ОТ у женщин более 80 см и более 94 см у мужчин.

Генетические исследования существенно расширили понимание патофизиологии ожирения. Выделяют генетические, эпигенетические и экстрагенетические причины ожирения (табл. 6.21).

«Парадоксы» ожирения

В настоящее время признается наличие «парадоксов» ожирения, которые заключаются в том, что часть пациентов с ожирением метаболически здоровы, а часть людей с нормальной массой тела имеют метаболические нарушения. Также существуют разрозненные данные о «протекторной» роли ожирения в отношении некоторых заболеваний и состояний, то есть обратная эпидемиология (например, уменьшение смертности у пациентов на гемодиализе, уменьшение частоты остеопороза при ожирении). Однако показано, что лица с метаболически здоровым ожирением подвергаются большему риску развития метаболических заболеваний в будущем в процессе старения. В то же время увеличение подкожного депо жира сопровождается меньшими нарушениями метаболизма и сопряжено с меньшим риском неблагоприятного прогноза. Это делает важным дифференцированный подход к оценке маркеров ожирения.

Таблица 6.21. Причины ожирения

Причины	Примеры
Генетические - обусловлены сложной генетической регуляцией голода и насыщения	Дефицит рецепторов меланокортина-4, синдром Прадера-Вилли, остеодистрофия Олбрайта, синдром Лоуренса-Муна-Барде-Бидля, синдром Кохена и проч.
Экстрагенетические - связанные с действием внешних факторов	Окружающая среда, культуральные факторы, питание, физические нагрузки, нарушения сна, последствия лекарственной терапии, неврологические проблемы (травмы ЦНС, воспалительные заболевания гипоталамо-гипофизарной системы), вирусные инфекции, факторы, связанные с кишечной микробиотой, синтезом и передачей провоспалительных цитокинов (лептин, адипонектин, резистин, висфатин), психологические факторы (стрессовые)
Эпигенетические - изменения в экспрессии генов без изменения генетического кода	Отцовский или материнский избыточный вес/ожирение до зачатия могут влиять на эпигенетическую сигнализацию во время последующей беременности и приводить к повышению риска избыточного веса/ожирения у потомства, повышению риска развития других заболеваний (например, ССЗ, рака, СД) у потомков. Наличие ГСД, нездорового питания, избыточного веса или ожирения беременной матери может увеличить трансплацентарный перенос некоторых веществ в кровообращение плода (глюкозы, липидов и жирных кислот, аминокислот) и повлиять на экспрессию фетальных генов, судьбу стволовых клеток, изменить послеродовые биологические процессы, связанные с метаболизмом субстрата, увеличить предрасположенность потомства к избыточному весу/ожирению и другим заболеваниям

Ожирение и кишечная микробиота

В последнее время все больше данных свидетельствует о существенной роли микробиоты кишечника в патогенезе ожирения. Основными представителями

кишечной микрофлоры являются бактерии типа *Firmicutes* (грамположительные бактерии), *Bacteroidetes* (грамотрицательные) и *Actinobacteria* (грамположительные). Сообщество микроорганизмов кишечника является большой, сложной, динамической системой со множеством функций: барьерной, защитной, иммунной, синтетической (синтез витаминов), регуляционной и гомеостатической (водно-электролитный обмен), детоксикационной. На состав микробиоты кишечника существенно влияет характер питания: употребление пищи с высоким содержанием жиров и углеводов с высоким гликемическим индексом приводит к увеличению доли бактерий класса *Firmicutes* и снижению доли *Bacteroidetes.* Отмечена связь риска развития ССЗ и метаболитов, образующихся при помощи кишечной микрофлоры, в частности, бетаина, холина и триметиламин-N-оксида -производных фосфатидилхолина. Известно, что при ожирении и СД повышается концентрация свободных жирных кислот, которые обладают провоспалительной активностью, способствуют ИР.

Роль короткоцепочечных жирных кислот

Одним из патологических механизмов также является снижение концентрации короткоцепочечных жирных кислот, особенно масляной кислоты, соль которой, бутират, является основным энергетическим субстратом для колоноцитов, играет защитную роль и участвует в репаратив-ных процессах клеток кишечника, ингибирует рост и пролиферацию раковых клеток *in vitro,* индуцирует дифференцировку опухолевых клеток и индуцирует апоптоз опухолевых клеток колоректального рака. В результате действия нескольких вышеперечисленных факторов (употребление жирной пищи, увеличение количества протеолитических бактерий, снижение концентрации короткоцепочечных жирных кислот) происходит подавление моторики кишечника. Данный механизм увеличивает способность кишечной микрофлоры из класса *Firmicutes* извлекать больше энергии из питательных веществ и ее запасание в виде жира. Происходит активация липопротеинлипазы, что приводит к усиленному захвату жирных кислот и накоплению ТГ в адипоцитах и гепатоцитах, что замыкает порочный круг путем увеличения ИР и гиперинсулинизма. Продемонстрирована также связь генного состава кишечной микрофлоры с ожирением: у лиц с избыточной массой тела отсутствуют гены 6 видов бактерий (low gene). Снижение содержания генов данных микроорганизмов ассоциировано с повышением уровня глюкозы, инсулина, индекса ИР, общего ХС, ТГ и снижением концентрации ЛПВП.

На рис. 6.8 (см. цв. вклейку) представлена гипотеза связи воспалительных процессов, ожирения и кишечной микробиоты. Показаны изменение кишечной проницаемости и бактериальная транслокация вследствие некоторых патологических процессов. Нормальная микрофлора ЖКТ оказывает противовоспалительное действие, которое защищает эпителиальные клетки от патогенов. Для распознавания и элиминации патогенных бактерий, мико-бактерий, вирусов, паразитов и грибов существуют специфические Toll-подобные рецепторы (TLR) и другие сигнальные пути. Каждый TLR распознает определенный микробный лиганд и активирует молекулярные комплексные паттерны, индуцирующие синтез и высвобождение факторов воспаления, таких как ФНОα и ИЛ-1 и -6. В последнее время роли ГПП-1, ГПП-2 в эндоканнабиноидной системе (eCB). Система eCB состоит из эндогенных липидов, которые активируют специфические каннабиноидные рецепторы 1 и 2 (CB1R и CB2R). Среди этих липидов наиболее изучены арахидоноилэтаноламин (анандамид, AEA) и 2-арахидоноилгли-церин (2-AG). Их избыточное накопление способствует метаболической эндотоксе-мии и инициирует развитие вялотекущего воспаления и резистентности к инсулину в печени, мышцах и жировой ткани.

Исследования в этой области могут способствовать появлению новых возможностей при лечении и профилактике ожирения и связанных с ним расстройств.

Классификация

Международная классификация ожирения основана на определении ИМТ (табл. 6.22):

ИМТ = масса тела (кг)/рост (м²).

Таблица 6.22. Классификация ожирения по индексу массы тела в соответствии с определением Всемирной организации здравоохранения

Типы массы тела	ИМТ, кг/м²	Риск сопутствующих заболеваний
Нормальная масса тела	18,5-24,9	Средний для популяции
Избыточная масса тела	25,0-29,9	Повышенный
Ожирение 1-й степени	30-34,9	Высокий
Ожирение 2-й степени	35-39,9	Очень высокий
Ожирение 3-й степени (морбидное)	Больше 40,0	Чрезвычайно высокий

Клиническая картина

Существует линейная зависимость между ИМТ и смертностью от ИБС, инсульта и СД, которая начинается с «нормального» диапазона ИМТ. Таким образом, ИМТ далеко не всегда отражает риски развития ССЗ, которые являются основной причиной смертности. Этим обусловлено современное расширение представлений о метаболическом синдроме, абдоминальном ожирении, ИР.

Заболевания, ассоциированные с ожирением

Ожирение и ассоциированные с ним метаболические нарушения являются актуальной проблемой современной медицины, поскольку приводят к развитию целого ряда тяжелых заболеваний. Крайне важно понимание алгоритма обследования таких пациентов, поскольку требуется выявление коморбидных заболеваний, связанных с ожирением и представленных в табл. 6.23. Наиболее значимыми из них являются СД 2 типа, ССЗ, онкологические заболевания и др.

Таблица 6.23. Заболевания, ассоциированные с ожирением

Осложнения	Заболевания и состояния
Сердечно-сосудистые	АГ, дислипидемия, тромбоэмболии, варикозная болезнь нижних конечностей
Эндокринные	СД 2 типа, предиабет (НГН и НТГ или их сочетание), синдром поликистозных яичников, гипогонадизм у мужчин
Неврологические	Идиопатическая внутричерепная гипертензия (псевдоопухоли головного мозга), увеличение риска развития инсульта
Легочные	Синдром обструктивного апноэ сна, одышка, гиповентиляция, синдром Пиквика
Психосоциальные	Депрессия, снижение качества жизни, снижение самооценки, стигматизация
Гастроэнтерологические	НАЖБП, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь (ГЭРБ), ЖКБ
Опорно-двигательный аппарат	Остеоартрит (ОА), ограничение мобильности, нарушение баланса, миалгии
Кожные	Стрии, акантоз, интертриго (инфекции в области кожных складок), фурункулез
Урогенитальные	Стрессовое недержание мочи, увеличение риска развития опухолей репродуктивной системы
Грыжи	Грыжи белой линии живота, паховые, пищеводного отверстия диафрагмы

Методы обследования пациентов с ожирением и метаболическим синдромом

1. Сбор анамнеза предполагает учет множества факторов.

- Возраст, пол, раса, этническая принадлежность.
- Нарушения питания.
- Психологический стресс.
- Режим сна.

■ Хирургические вмешательства.

■ Лекарственные и пищевые аллергии.

■ Прием лекарств, которые могут повлиять на массу тела.

■ Курение.

■ Употребление алкоголя.

■ Употребление наркотиков (например, марихуана, кокаин).

Семейный анамнез.

■ Наличие членов семьи, страдающих ожирением.

■ Известные семейные заболевания.

■ Наличие сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний в семье, лиц с СД. Определение факторов, поддерживающих избыток веса [доступность пищи, вовлеченность семьи и друзей, доступ к образованию в отношении здорового питания и физической активности (например, текущая база знаний, наличие интернета и т.д.)].

2. Антропометрия.

■ Рост.

■ Вес (масса тела).

■ ИМТ.

■ ОТ.

■ Окружность бедер (на уровне верхнего гребня подвздошной кости).

■ Измерение АД с использованием манжеты соответствующего размера.

■ Измерение пульса.

■ Окружность шеи.

3. Общий осмотр: всесторонний медицинский осмотр, при котором особое внимание должно быть уделено осмотру носа, горла, шеи, легких, сердца, живота, опорно-двигательного аппарата и кожного покрова.

4. Лабораторные исследования. Обязательными являются тесты для исключения нарушений углеводного и липидного обмена [липидный профиль (общий ХС, ТГ, ЛПВП, ЛПНП), глюкоза крови, при необходимости проведение теста толерантности к глюкозе, исследование показателей функции печени (билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ГГТ, ЩФ)].

По показаниям проводится:

■ Определение функции ЩЖ.

■ С-пептид и инсулин при подозрении на гиперинсулинемию (например, инсули-нома, незидиобластоз и т.д.).

■ Определение кортизола, АКТГ, ночной дексаметазоновый тест с 1 мг дексаме-тазона при подозрении на эндогенный гиперкортицизм.

■ Пролактин, эстрадиол, фолликулости-мулирующий гормон, лютеинизирую-щий гормон у женщин.

■ Тест на беременность у женщин с необъяснимой олигоменореей или аменореей.

■ Тестостерон и уровни других гормонов (дегидроэпиандростерон сульфат, 17-ОП, антимюллеров гормон, глобулин, связывающий половые гормоны и др.) у женщин с гирсутизмом или синдромом поликистозных яичников.

■ Тестостерон, пролактин, фолликуло-стимулирующий гормон и лютеинизи-рующий гормон, эстрадиол у мужчин ожирением и гинекомастией.

■ Аполипопротеин В, особенно, если уровень ТГ повышен.

■ Исследование железа (железо, общая железосвязывающая способность, ферритин), СРБ.

■ Паратгормон, проинсулин, лептин при подозрении на синдромальные формы.

■ ИРФ-1, стимуляционные тесты на выброс СТГ.

5. Инструментальные методы исследования по показаниям.

■ Биоимпедансометрия.

■ УЗИ органов брюшной полости, почек.

■ УЗИ ЩЖ.

■ УЗИ органов малого таза (мошонки).

■ ЭКГ.

■ ЭхоКГ.

■ Суточный мониторинг АД, ЭКГ-мониторинг.

■ Рентгенография черепа, турецкого седла.

■ Полисомнография.

■ МРТ гипофиза с контрастным усилением.

■ МРТ головного мозга.

Дифференциальная диагностика

В процессе обследования пациента с ожирением проводится поиск ассоциированных заболеваний, а также необходимо исключить вторичные причины ожирения:

■ гипотиреоз;

■ синдром Иценко-Кушинга;

■ инсулиному;

■ гипоталамическое ожирение;

■ синдром поликистозных яичников;

■ генетические заболевания (например, синдромы Бабинского-Пехкранца- Фрелиха, Прадера-Вилли, Альстрома, Кохена, Фролиха, Берьесона-Форссма-на-Леманна, Барде-Бидля);

■ недостаточность гормона роста;

■ прием гормональных контрацептивов;

■ беременность;

■ прием лекарственных препаратов: фенотиазинов, вальпроевой кислоты, карбамазепина, трициклических антидепрессантов, препаратов лития, ГК, препаратов

сульфонилмочевины, тиа-золидиндионов, инсулина, мегестрола ацетата[р], блокаторов адренорецепторов, антагонистов серотонина, особенно ципрогептадина;
■ курение;

■ нарушения пищевого поведения: булимия, переедание, синдром ночной еды;

■ гипогонадизм;

■ псевдогипопаратиреоз;

■ неадекватное парентеральное питание.

Лечение

Согласно Национальным клиническим рекомендациям по лечению морбидного ожирения у взрослых, целями терапии при ожирении являются:

■ снижение массы тела до такого уровня, при котором достигается максимально возможное уменьшение риска для здоровья и улучшение течения заболеваний, ассоциированных с ожирением;

■ поддержание достигнутого результата;

■ улучшение качества жизни больных. Стратегия и тактика в лечении ожирения определяются индивидуально и зависят от многих факторов, в том числе от наличия мотивации и предпочтений самого пациента. К методам лечения относятся изменения в характере питания, физической активности, поведенческая терапия, фармакотерапия, бариатриче-ская хирургия.

Питание

До настоящего времени не разработана какая-либо универсальная, единственно верная и эффективная для всех диета. Не рекомендуется использование очень низкокалорийных диет, поскольку они приводят к кратковременному результату. Для того чтобы быть эффективным, питание должно быть индивидуально спланировано для каждого пациента на основе его личных гастрономических и культурных предпочтений; целей; умения рассчитывать свой рацион, а также готовность и способность к переменам.

1. Питание должно быть максимально разнообразным и включать все основные группы пищевых продуктов. Продукты и напитки должны обеспечивать поступление витаминов, минералов.

2. Одним из важнейших направлений диетотерапии является оптимизация жирнокислотного состава рациона питания. Пищевые жиры должны включать не менее 30% растительных масел. Рацион должен содержать ω-6-и ω-3 полиненасыщенные жирные кислоты. Рекомендовано наличие рыбы в рационе питания на регулярной основе (1–2 раза в неделю).
3. Ограничение поваренной соли (потребление натрия до 2300 мг/сут).

4. Широкое использование в рационе разнообразных овощей и фруктов. Употребление не менее 5 порций овощей и фруктов в ежедневно.

5. Блюда следует готовить в отварном и тушеном виде, избегая обжаривания. В белковом компоненте питания желательно преобладание нежирных сортов рыбы, молока, кисломолочных продуктов и творога, мяса. В углеводном компоненте питания желательно преобладание сложных углеводов, с низким гликемическим индексом, максимальное ограничение простых (быстрых) углеводов. Рекомендовано увеличение потребления клетчатки до 14 г волокон/1000 килокалорий в сутки, или около 25 г/сут для взрослых женщин и 38 г/день для взрослых мужчин.

6. Универсальным компонентом программ по снижению веса является мониторинг съеденной пищи в виде пищевого дневника, в котором также отмечается ежедневная физическая активность. В большинстве случаев при анализе пищевого дневника обнаруживаются неожиданные факты, остававшиеся незамеченными ранее.

Наиболее изученными и признанными вариантами питания являются.

1. Средиземноморская диета:

- включает большое количество растительной пищи (фрукты, овощи, хлеб, другие формы злаков, бобов, орехов и семян) с минимальной термической обработкой, сезонные свежие и выращенные продукты, свежие фрукты;

- существенное ограничение простых углеводов, таких как сахар или мед;

- оливковое масло в качестве основного источника пищевых жиров;

- молочные продукты (в основном сыр и йогурт), потребляемые от низкого до умеренного количества;

- ограничение потребления яиц (менее 4 в неделю) и красного мяса;

- допускается потребление вина в низких и умеренных дозах, обычно во время еды.

2. Диета с низким содержанием углеводов.
■ Ориентирована на продукты, богатые белком (мясо, птица, рыба, моллюски, яйца, сыр, орехи и семена), жиром (масла, оливки, авокадо) и овощи с низким содержанием углеводов (листья салата, огурцы, брокколи). Количество углеводов допустимо корректировать в соответствии с общим расходом энергии, в небольшом количестве позволяются фрукты, ягоды, однако выраженно ограничиваются или исключаются богатые углеводами продукты, такие как зерновые (макаронные изделия, рис и хлеб). Исследования варьировались от максимально низкоуглеводной диеты (21-70 г/день углеводов) до умеренно низкоуглеводных диет (от 30 до <40% калорий из углеводов). Примерами таких диет являются палеодиета, кетодиета, диета Аткинса, диета Дюкана.

3. Диета с низким содержанием жиров.

■ Допускает употребление овощей, фруктов, крахмалов (например, хлеб, макаронные изделия из цельного зерна, крахмальные овощи), постного мяса и обезжиренных молочных продуктов. Жиры при данном типе питания составляют <30% общего потребления энергии, насыщенные жиры - <10%.

4. Вегетарианство и веганство.

■ Вегетарианская диета уменьшает риск развития хронических заболеваний. Два наиболее распространенных вида вегетарианских диет - веганские диеты (диеты, лишенные всех мясных продуктов и продуктов животного происхождения) и вегетарианские диеты (диеты, лишенные мясной пищи, но допускающие яйца, молочные продукты) включают потребление насыщенных жиров и ХС и высокие уровни потребления фруктов, овощей, цельного зерна, орехов, соевые продукты, фитохимические волокна.

5. DASH.

■ Основана на подсчете порций рекомендуемых продуктов, таких как фрукты, овощи с низким содержанием жира, молочные продукты, в том числе из цельного зерна, птицы, рыбы, а также орехи. Снижается содержание насыщенных жиров, красного мяса, сладостей и са-харосодержащих напитков. Данная диета показала высокую эффективность в снижении сердечно-сосудистых рисков при комбинации с ограничением потребления натрия.

Физическая активность

Физической активностью называется любая работа, совершаемая скелетными мышцами и приводящая к затрате энергии сверх уровня, характерного для состояния покоя.

Интенсивность и тип нагрузки зависят от состояния пациента, наличия осложнений и подбираются индивидуально. Физические нагрузки являются важным компонентом рекомендаций по изменению образа жизни. На этапе снижения массы тела они дополняют редуцированную по калорийности диету и позволяют стимулировать метаболизм, улучшать энергетический баланс, продлевать и повышать эффективность пищевых ограничений. Особое значение физическая активность приобретает в отношении поддержания мышечной массы, общей тренированности и выносливости. Под влиянием нагрузок умеренной интенсивности улучшается чувствительность к действию инсулина, снижается уровень ТГ и возрастает ХС ЛПВП, повышаются функциональные резервы сердечно-сосудистой и дыхательной систем. Существуют различные рекомендации по регулярной физической активности. Так, при отсутствии противопоказаний пациентам с ожирением рекомендованы нагрузки умеренной интенсивности (быстрая ходьба, теннис, плавание, велосипед, танцы) длительностью не менее 30 мин в день, максимально часто в неделю (совокупно не менее 150 мин в неделю).

Физическая активность приводит:

- к снижению сердечно-сосудистых факторов риска;
- снижению ИР;
- снижению депрессии;
- уменьшению потери тощей массы во время снижения массы тела;
- снижению риска развития СД 2 типа, остеопороза, ССЗ.

Особые рекомендации по физической нагрузке даются пациентам при наличии нарушений углеводного обмена: умеренная физическая активность длительностью 45-60 мин в день, а при достижении эффективной динамики снижения массы тела физическая активность должна быть увеличена до 60-90 мин в день для поддержания достигнутого результата. При этом рекомендованный уровень физической нагрузки может быть достигнут за один подход или за несколько подходов в 10 мин и более. Преимущество имеют аэробные нагрузки. При отсутствии противопоказаний (тяжелые заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной системы) можно рекомендовать добавление анаэробных изометрических упражнений, при условии выполнения необходимого количества аэробных нагрузок.

Роль диеты и физической активности трудно переоценить, поскольку они позитивно влияют на метаболические параметры, приводя к уменьшению риска осложнений ожирения. Однако, согласно многим исследованиям, затруднено поддержание мотивации к долгосрочному соблюдению пациентами как диеты, так и физической активности.

Медикаментозная терапия

Назначение фармакологических препаратов для лечения ожирения рекомендуется при ИМТ ≥30 кг/м^2 или при наличии ассоциированных с ожирением заболеваний у пациентов с ИМТ 27-29,9 кг/м^2.

В настоящее время на территории Российской Федерации зарегистрированы следующие препараты для лечения ожирения.

1. Препараты, влияющие на способность организма усваивать из пищи определенные питательные вещества, - ор-листат.

2. Препараты центрального действия - ускорение насыщения - сибутрамин.

3. Аналоги человеческого ГПП-1 - лираглутид.

Применение лекарственных препаратов при ожирении основано на большом количестве клинических исследований эффективности и безопасности препаратов для снижения веса (табл. 6.24).

Орлистат (ингибитор кишечной липазы) - препарат периферического действия, оказывающий терапевтическое воздействие в пределах ЖКТ и не обладающий системными эффектами. Являясь специфическим, длительно действующим ингибитором желудочно-кишечных липаз, орлистат препятствует расщеплению и последующему всасыванию жиров, поступающих с пищей (около 30%), создавая тем самым дефицит энергии, что приводит к снижению массы тела.

Орлистат уменьшает количество свободных жирных кислот и моноглицеридов в просвете кишечника, таким образом снижая растворимость и последующее всасывание ХС, способствуя снижению гиперхо-лестеринемии, причем независимо от степени снижения массы тела. Оптимальной дозой препарата является 120 мг 3 р/сут во время еды или не позже 1 ч после нее. Если прием пищи пропускают или пища не содержит жира, то прием препарата также можно пропустить. Разрешенная максимальная длительность лечения составляет 4 года. Применение орлистата у больных ожирением, в том числе морбидным, позволяет улучшить профиль факторов риска СД 2 типа, сердечно-сосудистых и других заболеваний, ассоциированных с ожирением, что может благоприятно повлиять на прогноз жизни у этой категории больных. Данных, позволяющих судить о влиянии орлистата на общую смертность или смертность от ССЗ, в настоящее время нет.
Сибутрамин (ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина и, в меньшей степени, допамина в синапсах ЦНС) - препарат для лечения ожирения с двойным механизмом действия: с одной стороны, он ускоряет чувство насыщения, снижая количество потребляемой пищи, с другой стороны - увеличивает энергозатраты организма, что в совокупности приводит к отрицательному балансу энергии.

В качестве начальной дозы сибутрамин назначают по 10 мг утром, ежедневно, независимо от приема пищи. Если масса тела за первый месяц лечения снизилась менее чем на 2 кг, рекомендуется увеличить дозу до 15 мг при условии его хорошей переносимости.

Таблица 6.24. Исследования препаратов, используемых в терапии ожирения

Препарат/ Исследование	Тип анализа	Кол-во испытуемых	Средняя потеря веса	Средняя потеря веса (плацебо)	% пациентов, потерявших >5 кг от изначального веса	Комментарии
Орлистат	4 года. Двойное слепое проспективное	3305 пациентов, изменение образа жизни или образ жизни плюс орлистат 120 мг 3 р/день	-5,8 кг	-3,0 кг	52,8% против 37,3% за 4 года	Уменьшение заболеваемости СД в группе орлис-тата против группы плацебо (6,2% против 9,0%, с уменьшением риска 37,3%; *P* <0,0032)
Лира-глутид (3,0 мг SCALE ожирение и преди-абет)	1 год. Рандомизированное двойное слепое плацебо-кон-тролируемое	3731 пациент с лишним весом или ожирением без доказанного СД 2 типа были	-8,4 кг	-2,8 кг	63,2% против 27,1%	Улучшение потери веса, гликемии, уменьшение АД и ОТ снижение распространенности предиабета. Через 3 года - уменьшение

		случайным образом распределены на лираглутид 3,0 мг подкожно один раз в день против плацебо; 61,2% имели предиабет				риска развития СД 2 типа
Лира-глутид (3,0 мг SCALE СД 2 типа)	1 год. Рандомизированное двойное слепое плацебо-кон-тролируемое	846 взрослых с СД 2 типа и избыточным весом или ожирением были случайно распределены к лираглути-ду против плацебо	-6,0%	-2,0%	54,2% против 21,4%	Среди пациентов с СД 2 типа, с избытком веса или ожирением снижение веса было лучше в группе лира-глутида
Лира-глутид (3,0 мг SCALE поддерживаю-щая терапия)	1 год. Рандомизированное двойное слепое плацебо-кон-тролируемое	422 взрослых с избыточным весом или ожирением, кто потерял ≥5% изначальной массы тела в течение периода ограничения калорийности пищи, были случайно распределены к лираглути-ду против плацебо	-6,2%	-0,2%	81,4% против 48,9%	Прием лираглутида с диетой и упражнениями поддерживал потерю веса благодаря ограничению калорийности и приводил к потере веса спустя 56 нед. Также наблюдались улучшения некоторых сердечно-сосудистых факторов риска
Сибу-трамин (10-15 мг «ВЕСНА», «Прима-Вера»)	Открытое наблюдательное, прием препарата 6 мес, наблюдение в течение 1 года	32 828 взрослых с ожирением	83% участников программы достигли клинически значимого снижения веса на 10% и более	Сравнение не проводилось		Снижение веса под наблюдением врача уменьшает риск преждевременной смерти на 20%, риск развития СД - на 58%, а риск появления АГ - на 15% и более

Противопоказаниями к назначению препарата являются неконтролируемая АГ, ИБС, декомпенсированная СН, НР сердца, цереброваскулярные заболевания (инсульт, транзиторные нарушения мозгового кровообращения), тяжелые поражения печени и почек, в случае одновременного приема или спустя менее 2 нед после отмены ингибиторов моноаминоксидазы или других препаратов, действующих на ЦНС (в том числе антидепрессантов). Такие побочные действия, как тошнота, потеря аппетита, запор, сухость во рту, изменение вкуса, бессонница, ГБ, возбуждение, потливость, обычно слабо выражены, отмечаются лишь в начале лечения, имеют преходящий характер и, как правило, не требуют отмены терапии. Лечение сибу-трамином требует обязательного врачебного наблюдения. При лечении необходим контроль АД и пульса.

Лираглутид - аналог человеческого ГПП-1, устойчивый к ДПП-4, является физиологическим регулятором аппетита и потребления пищи. Лираглутид регулирует аппетит с помощью усиления чувства наполнения желудка и насыщения, одновременно ослабляя чувство голода и уменьшая предполагаемое потребление пищи. Лираглутид стимулирует секрецию инсулина и уменьшает неоправданно высокую секрецию глюкагона глюкозо-зависимым образом, а также улучшает функцию β-клеток поджелудочной железы, что приводит к снижению концентрации глюкозы натощак и после приема пищи. Механизм снижения концентрации глюкозы

также включает небольшую задержку опорожнения желудка. Препарат вводят подкожно 1 р/сут в дозе 3 мг.

Хирургическое лечение ожирения - бариатрическая хирургия

Выявлено, что 60% пациентов не могут удержать сниженную массу тела в течение 5 лет наблюдения. При морбидном ожирении эффективность консервативной терапии составляет всего 5-10%. Во всем мире в последние десятилетия стали широко применяться хирургические методы лечения тяжелых форм ожирения. Их основная задача - посредством значительного снижения массы тела воздействовать на течение связанных с ожирением заболеваний, уменьшить риск развития и прогрессирования множественных осложнений данного заболевания.

Наиболее часто выполняемые бариа-трические операции, отдаленные результаты которых хорошо изучены, а эффективность в отношении потери массы тела и влияние на метаболические показатели подтверждены многочисленными исследованиями с высоким уровнем доказательности, представлены в табл. 6.25.

Таблица 6.25. Типы бариатрических операций, применяемых при ожирении

Традиционные	• Лапароскопическое регулируемое бандажирование желудка. • Продольная резекция желудка. • Гастрошунтирование. • Билиопанкреатическое шунтирование с выключением ДПК
Новые технологии, получившие широкое распространение в течение последних 5 лет	• Гастропликация. • Мини-гастрошунтирование. • Билиопанкреатическое шунтирование (отведение) с единственным дуоденоилеоанастомозом (модификация SADI). • Установка шунтирующих систем в просвет ДПК

Основным преимуществом данных методик является их более высокая эффективность в сравнении с любым нехирургическим методом лечения. Однако существует и немало рисков, связанных с оперативным лечением ожирения: инвазивность, послеоперационные осложнения, касающиеся нарушения всасывания витаминов и микроэлементов при шунтирующих операциях, обусловленных выключением большой площади поверхности всасывания, в том числе развитие тяжелого остеопороза.

В настоящее время FDA одобрила для лечения ожирения использование новой эндоскопической системы BAROnova - силиконового устройства TransPyloric Shuttle, которая имеет преимущества перед ранее используемыми эндоскопическим баллонированием и бандажированием. Две последние методики в настоящее время используются чаще на этапе подготовки к шунтирующим операциям, поскольку обладают кратковременным действием на массу тела, то есть после устранения баллона или бандажа ожирение рецидивирует. Внутрижелудочная система имеет малые размеры (на 80-90% меньше, чем баллон), изменяет пассаж желудочного содержимого путем замедленного опорожнения желудка. Эффективность была подтверждена результатами исследования ENDObesity II, рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, в котором приняли участие 302 пациента из 9 исследовательских центров в США. Приблизительно 67% пациентов, получавших лечение TPS, потеряли 5% или более своей массы тела, 40% потеряли 10% веса и более (по сравнению с 14% в группе плацебо). Потеря веса на 5% и более считается клинически значимой для достижения важных преимуществ для здоровья. Улучшение АД и других кардиометаболических факторов риска и качества жизни также наблюдалось при данном лечении. Наиболее частыми

побочными эффектами были желудочно-кишечные явления, такие как боль в животе, тошнота, рвота и диспепсия, как и ожидалось с помощью внутрижелу-дочного устройства, предназначенного для лечения ожирения посредством замедленного опорожнения желудка.

Одной из новых широко обсуждаемых методик является также эмболизация левой желудочной артерии. Результаты первых таких операций для снижения веса у человека были представлены в 2013 г. Ранее данная методика применялась для остановки желудочных кровотечений. Исследователи обнаружили, что эмболиза-ция левой желудочной артерии приводит к снижению выработки гормона грелина, участвующего в регуляции голода/насыщения, что объясняет снижение массы тела. Среднее снижение веса у пациентов составило 8-9% за первые 2-6 мес после операции и 16% - за 2 года. После снижения веса прооперированные удерживали его в течение как минимум года, никаких осложнений не выявлено. Операция выполняется с использованием микрокатетера, в качестве эмболизационного материала используются сферы из молекул трисакрила, связанных с молекулами желатина.

Литература

1. World Health Organization. Preventing and managing the global epidemic. Report of the World Health Organization on obesity. Geneva: World Health Organization, 2017.

2. International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. Available at: http://www.idf.org/web-data/docs/IDF_Metasyndromedefinition. pdf. Accessed August 24, 2005.

3. American Association of Clinical Endocri-nologists and American College of Endocrinology Comprehensive Clinical Practice Guidelines for Medical Care of Patients with Obesity // Endocr Pract. 2016. Vol. 22, Suppl 3.

4. Cefalu W.T., Bray G.A., Home P.D. et al. Advances in the science, treatment, and prevention of the disease of obesity: reflections from a Diabetes Care editors' expert forum // Diabetes Care. 2015. Vol. 38, N 8. P. 1567-1582.

5. Srivastava G., Apovian C.M. Currentphar-macotherapy for obesity // Nature Reviews Endocrinology. 2018. Vol. 14. P. 12-24. doi: 10.1038/nrendo.2017.122
6. Лечение морбидного ожирения у взрослых. Методические рекомендации Российской ассоциации эндокринологов и Общества бариатрических хирургов. М., 2016.

7. Transpyloric Shuttle Meets Endpoints for Obesity Treatment - Medscape. Nov 26, 2018.

8. Kim D.J., Raman H.S., Salter A., Ramas-wamy R., Gunn A.J., Weiss C.R., Akinwan-de O. Analysis of weight changes after left gastric artery embolization in a cancer-naive population // Diagn Interv Radiol. 2018. Vol. 24. P. 94-97.

Глава 7. Гематологические синдромы

Указатель описаний ЛС

Железа сульфат

Железа сульфат + серин + фолиевая кислота

Железа сульфат + [аскорбиновая кислота]

Железа глюконат

Тотема[р]

Fe-гидроксид-полимальтозат

Железа [III] гидроксид полимальтозат + фолиевая кислота Железа [III] гидроксид декстран

Витамин B_{12}

Цианокобаламин[с] *Оксикобаламин*[рс]

Витамин B_9

Фолиевая кислота[с] *Кальция фолинат*[с] *L-метилфолат*[с]

с - ЛС для системного применения.

Анемический синдром

Анемия - это патологическое состояние, характеризующееся снижением содержания гемоглобина и количества эритроцитов в единице объема крови за счет их абсолютного уменьшения в организме.

«Анемия - скрытая эпидемия». Понять масштабность проблемы можно, если к многочисленным анемиям как самостоятельным нозологическим формам добавить анемии в виде синдрома при различных заболеваниях. Анемии и анемический синдром - наиболее часто встречающаяся в практике врача любой специальности патология системы крови.

Классификация

По этиопатогенетическому признаку выделяют 3 группы анемий.

1. Анемии вследствие кровопотери (постгеморрагические).

2. Анемии вследствие нарушения кровообразования (железодефицит-ные, B_{12} (фолиево)-дефицитные и др.).

3. Анемии вследствие повышенного кроверазрушения (гемолитические).

В зависимости от величины цветового показателя анемии разделяются на гипохромные, нормохромные, гиперхромные. *В зависимости от объема эритроцитов* анемии могут быть микроцитарными, нормоцитар-ными и макроцитарными (табл. 7.1).

По тяжести течения анемии подразделяют:

1) на легкие - количество эритроцитов крови 3,0-3,5×10^{12}/л, Hb 100 г/л и выше;

2) средней тяжести - количество эритроцитов крови 2,0-3,0×10^{12}/л, Hb 80-100 г/л и выше;

3) тяжелые - количество эритроцитов крови $1{,}0\text{-}2{,}0 \times 10^{12}$/л, Hb 55- 80 г/л и выше;

4) крайне тяжелые, угрожающие развитием анемической комы - количество эритроцитов крови $<1{,}0 \times 10^{12}$/л, Hb <55 г/л и выше.

Таблица 7.1. Классификация анемии по эритроцитарным индексам

Тип анемии	Эритроцитарные индексы	Виды анемии
Гипохромные микроцитарные	Средний объем эритроцитов (MCV) <80 фл, среднее содержание гемоглобина в эритроцитах (MCH) <27 пг, средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах (MCHC) <30 г/дл, цветовой показатель <0,85	Железодефицитная, сидероахре-стическая, талассемия
Нормохромные нормоци-тарные	MCV, MCH, MCHC и цветовой показатель в пределах нормальных значений	Гемолитические, апластическая, анемия хронических болезней
Гиперхромные макроци-тарные	MCV >100 фл, MCH >32 пг MCHC в пределах нормы. Цветовой показатель >1,1	B_{12}-дефицитная, фолиеводефи-цитная

Железодефицитная анемия

Железодефицитная анемия (ЖДА) - клинико-ге-матологический синдром, связанный с нарушением синтеза гемоглобина в результате дефицита железа, развивающийся на фоне различных патологических (физиологических) процессов и проявляющийся признаками анемии и сидеропении.

Эпидемиология

ЖДА встречается в практике врача любой специальности, составляет примерно 80% всех анемий. В мире ЖДА страдают около 700 млн человек. Примерно 50% женщин детородного возраста в западных странах в той или иной степени страдают дефицитом железа. В России ЖДА выявляется у 6-30% населения.

Этиология и патогенез

ЖДА часто является синдромом, осложняющим самые разные заболевания. Развитие ЖДА связано с физиологической ролью железа в организме и участием его в процессах гемопоэза и тканевого дыхания. Установлено, что у здорового человека из общего количества железа (3-5 г у мужчин и 3-4 г у женщин) 57,3% находится в эритроцитах, 32% - в органах-депо (печень, селезенка, костный мозг) в виде ферритина и гемосидерина, 10,5% - в железосодержащих тканевых ферментах и 0,2% составляет транспортное железо, циркулирующее в сыворотке крови в составе трансферрина. При отрицательном балансе обмена железа вначале расходуется железо из депо, затем возникает дефицит железа, который проявляется нарушением ферментативной и дыхательной функции в тканях, и затем развивается ЖДА.

Группы риска по дефициту железа: женщины детородного возраста, беременные, подростки, дети 1-3 лет, лица пожилого и старческого возраста. Наиболее частые факторы и причины развития железодефицита у взрослых представлены в табл. 7.2. *Факторы развития железодефицитных состояний:* хронические кровопотери, повышенная потребность в железе, нарушенное всасывание, сниженное поступление с пищей.

Таблица 7.2. Наиболее частые причины дефицита железа у взрослых

Виды	Причины	Частота, %
Скрытые желудочно-кишечные крово-потери	Прием НПВП, рак кишечника, желудка, ЯБ	35-50
Скрытые иные кровопотери	Гиперполименорея, донорство	25-35
Снижение поступления железа	Целиакия, гастрэктомия, колонизация *H. pylori*, вегетарианство	15

Повышенный расход при патологических состояниях	Почечная недостаточность, избыточный бактериальный рост	15
Повышенный расход при физиологических состояниях	Беременность, интенсивные физические тренировки	14-70

Клиническая картина

ЖДА проявляется симптомами гипоксии, характерными для всех анемических состояний, и симптомами сидеропении, которые весьма разнообразны и свойственны только дефициту железа (табл. 7.3).

Выделяют несколько этапов развития дефицита железа

Предлатентный дефицит железа можно выявить в группах риска. На этой стадии нет никаких клинических признаков дефицита железа, однако лабораторно можно определить повышение абсорбции трехвалентного железа в ЖКТ, которое может превышать 50% (в норме 10-15%).

Латентный дефицит железа характеризуется уменьшением запасов железа в организме и развитием сидеропениче-ского синдрома. Значения гемоглобина сыворотки крови остаются в пределах нормы, однако снижаются концентрация железа в сыворотке крови и показатели содержания железа в тканях. Ранними признаками развивающегося тканевого дефицита железа являются:

■ мышечная слабость, повышенная утомляемость;

■ недостаточная концентрация внимания;

■ снижение трудоспособности;

■ психологическая лабильность;

■ ГБ по утрам;

■ пониженный аппетит;

■ повышенная предрасположенность к инфекциям.

Ведущей жалобой является мышечная слабость, наблюдающаяся у подавляющего большинства больных. Слабость часто является первым симптомом заболевания, заставляющим больного обращаться к врачу. С мышечной слабостью связывают и имеющиеся у некоторых больных такие клинические проявления, как императивные позывы, неспособность удерживать мочу при кашле и даже ночное недержание мочи.

ЖДА. Если не принимаются меры, направленные на профилактику развития дефицита железа в группах риска, не компенсируется дефицит железа на ранних стадиях, развивается ЖДА. Диагноз устанавливается при уровне гемоглобина менее 120 г/л у женщин и 130 г/л у мужчин.
Выделяют 4 основных группы органов, в которых проявления гипосидероза выражены максимально:

■ кожные покровы, придатки кожи и слизистые;

■ ЖКТ;

■ нервная система;

■ сердечно-сосудистая система. Клиническими проявлениями *сидеро-*

пенического синдрома являются жалобы больных на жжение в языке, затруднение глотания сухой и твердой пищи, извращение вкуса в виде постоянного желания употреблять несъедобные вещества (мел, зубной порошок, уголь, крупы и т.д.), пристрастие к необычным запахам (керосин, бензин, лаки, краски). При осмотре

больных обращает на себя внимание бледность видимых слизистых и кожи, сухость кожи, могут быть трещины на руках и ногах, «синева» склер на фоне дистрофических изменений роговицы. Типичными клиническими проявлениями гипосидероза являются ломкость и слоистость ногтей, их поперечная исчерченность, а у некоторых больных они становятся плоскими, принимая вогнутую ложкообразную форму (койлонихии), интенсивное выпадение волос, их истончение и повышенная ломкость. В углах рта часто отмечаются изъязвления, трещины с воспалительным валом (ангулярный стоматит). При осмотре полости рта у некоторых больных могут определяться покраснение языка, атрофия сосочков.

Таблица 7.3. Основные синдромы, характерные для железодефицитной анемии

Синдромы	Симптомы
Сидеропенический - связан с тканевым дефицитом железа	Извращение вкуса (мел, зубная паста). Пристрастие к запахам (бензин, ацетон). Ломкость и слоистость ногтей. «Ложкообразная» форма ногтей. Расслаивание кончиков волос
Анемический - связан с гипоксией тканей	Головокружение. Мелькание «мушек» перед глазами. Шум в ушах. Сердцебиение. Одышка при физической нагрузке
Вторичных иммунных нарушений - связан со снижением локальных защитных механизмов СО верхних отделов респираторного тракта	Частые простудные заболевания. Обострение хронических инфекций
Неврологический - связан с нарушением когнитивных функций	Утомляемость. Депрессия
Вторичных дистрофических изменений	Сухость кожи. СН. Тошнота. Снижение полового влечения. Нарушение менструального цикла

При исследовании сердечно-сосудистой системы могут появляться признаки *анемического синдрома:* тахикардия, диастолическая дисфункция ЛЖ чаще с нарушениями процессов расслабления, артериальная гипотония, систолический шум над всей областью сердца. Нередко больные впервые обращаются к врачу в связи с такими неожиданными и вызывающими у них обеспокоенность ситуациями, как обморочные состояния.

При дефиците железа пациенты могут жаловаться на *астено-невротические нарушения:* снижение памяти и умственной работоспособности, нарушения мышления, повышенную утомляемость, ГБ. Выраженность астенизации зависит от скорости снижения уровня гемоглобина. Больные часто хорошо адаптируются к анемии, особенно женщины, свыкаются со своим недомоганием, приписывая его переутомлению, психическим и физическим нагрузкам.

В практике терапевта больные нередко обращаются с *частыми простудными заболеваниями:* ОРВИ, обострение хронических очагов инфекций (тонзиллитов, синуситов). Среди таких больных встречаются случаи бессистемного применения противовирусных и антибактериальных препаратов.

Выраженная и длительно протекающая анемия может быть причиной появления диастолической дисфункции ЛЖ с соответствующими клинико-эхокардиографическими признаками. При наличии выраженной анемии могут появиться признаки ХСН, а в случае предшествующей ХСН последняя может усугубляться, становиться

рефрактерной к лечению. В ряде случаев, особенно у пожилых пациентов с ИБС, стенокардитические жалобы являются ведущими в клинической практике, в связи с чем больные госпитализируются с диагнозом «нестабильная стенокардия».

Диагностика

■ Снижение концентрации гемоглобина.

■ Нерезкое снижение количества эритроцитов.

■ Цветовой показатель ниже 0,85 (норма 1,0).

■ MCV <82 фл.

■ MCH ниже 24 г.

■ MCHC <31,5 г/дл. *Микроскопическое исследование мазка периферической крови:* отчетливая *ги-похромия* (характеризующаяся наличием широкого просветления в центре эритроцита, которое напоминает бублик или кольцо). Преобладают *микроциты* - эритроциты уменьшенного размера, отмечаются *анизоцитоз* (неодинаковая величина) и *пойкилоцитоз* (различные формы) эритроцитов.

Определение степени запасов железа в организме.

Определение ферритина сыворотки является наиболее чувствительным и специфичным лабораторным признаком дефицита железа:

■ норма для мужчин - 20-350 мкг/л;

■ норма для женщин - 10-150 мкг/л. При ЖДА - *снижение* уровня ферритина сыворотки. *Исследование сывороточного железа:*

■ норма для мужчин - 0,6-1,7 мг/л (13- 30 мкмоль/л);

■ норма для женщин - 0,5-1,6 мг/л (12- 25 мкмоль/л).

При ЖДА *сывороточное железо снижено, часто значительно.*

Общая железосвязывающая способность сыворотки (ОЖСС) отражает степень «голодания» сыворотки.

Норма - 30-85 мкмоль/л.

При ЖДА значение показателя увеличивается.

Латентная железосвязывающая способность сыворотки (вычисляется по формуле ОЖСС - Fe сывороточное) в среднем равна 50,2 мкмоль.

При ЖДА показатель *увеличивается.*

Два последних теста редко используются в клинической практике.

Отношение показателя железа к ОЖСС, выраженное в процентах, отражает *степень насыщения трансферрина железом* (норма 16-50%).

Для ЖДА характерно снижение данного показателя.

Дифференциальная диагностика

Надо помнить, что не все гипохромные анемии являются железодефицитными (табл. 7.4). Существует группа анемий, при которых содержание железа в организме в пределах нормы или даже повышено. К ним относят *сидероахрести-ческие анемии* (от греч. *sideros* - железо, *achrestos* - бесполезный, тщетный). Связаны они с нарушением синтеза гема, не происходит включения железа в молекулу гемоглобина.

Существуют идиопатическая, наследственная и приобретенная формы этой группы анемий. Причиной приобретенной формы могут быть свинцовая интоксикация, воздействие некоторых медикаментов (парааминосалициловая кислота, изониазид), миелопролиферативные заболевания.

Талассемия относится к группе наследственных гемолитических анемий, связанных с нарушением синтеза глобина - белковой части гемоглобина. Характеризуется признаками гемолиза (ретикулоцитоз, повышение непрямого билирубина, увеличение селезенки).

Фактически идет речь о сидероахрезии, то есть неиспользовании железа, но не в результате дефекта ферментов, участвующих в синтезе гема, а вследствие нарушения процесса построения молекулы гемоглобина из-за патологии его глобиновой части.
Анемии, связанные с хроническими заболеваниями (туберкулез, онкология, сепсис). Одним из основных в патогенезе является перераспределение железа в клетке макрофагальной системы, которая активизируется при заболеваниях. Поскольку истинного дефицита железа нет, то оправданно говорить о железоперераспределительных анемиях.

Таблица 7.4. Основные дифференциально-диагностические различия гипохромных анемий

Основные признаки	Железодефицитные	Сидероахрестические	Железоперераспределительные	Талассемии
Сывороточное железо	Снижено	Повышено	Норма или повышено	Повышено
ОЖСС	Повышена	Снижена	Норма или снижена	Снижена
Содержание ферритина в крови	Снижено	Повышено	Повышено	Повышено
Количество ретикулоцитов	Норма	Норма или повышено	Норма или повышено	Повышено
Мишеневидность эритроцитов	Может быть	Может быть	Может быть	Часто выражена
Непрямой билирубин	Норма	Норма	Норма	Часто повышен
Признаки гипосидероза	Имеются	Отсутствуют	Отсутствуют	Отсутствуют
Эффект от препаратов железа	Имеется	Отсутствует	Отсутствует	Отсутствует

Лечение

Устранение этиологических факторов

Успешная ликвидация дефицита железа и излечение ЖДА возможны только после устранения причины, ведущей к постоянному дефициту железа.

Лечение железосодержащими препаратами

Без применения препаратов железа устранить анемию и дефицит железа невозможно. Применение препаратов железа является патогенетическим методом лечения.

Препараты железа

Используются две группы препаратов железа, содержащих *двухвалентное и трехвалентное железо* (табл. 7.5).

Этапы лечения.

■ *Купирование анемии* - максимальные дозы препаратов железа (двухвалентное железо 100-300 мг/сут) до нормализации гемоглобина.

■ *Терапия насыщения* - половинные дозы препаратов железа от 2-3 до 6-12 мес (до купирования тканевого дефицита железа).

■ *Профилактика рецидивов* - прерывистая, по 6-7 дней в месяц препаратами железа в максимальной дозе. Наиболее известны препараты, содержащие двухвалентное железо, которое хорошо всасывается в кишечнике. *Считается, что для быстрого восстановления уровня гемоглобина у больных ЖДА необходимая суточная доза двухвалентного железа должна составлять 100-300 мг.* Эта цифра рассчитана на основе тех представлений, что лишь 10-15% поступающего в организм железа (даже в виде специальных таблеток) всасывается. Увеличение дозы в 2 раза приводит лишь к непропорциональному незначительному увеличению поступления железа. Некоторые препараты выпускаются в виде сиропов и суспензий, что облегчает их назначение детям. Однако и здесь перерасчет суточной дозы должен производиться с учетом содержания железа в единице объема.

Основные требования к железосодержащим препаратам

Высокое содержание Fe^{2+} и Fe^{3+} в 1 таблетке препарата. При назначении пероральных препаратов железа необходимо помнить, что важную роль играет содержание двухвалентного железа в 1 таблетке. Так, в начале лечения пациентам назначаются максимальные дозы препаратов (200-300 мг железа), и поэтому в случае назначения препаратов, содержащих 38-45-50 мг двухвалентного железа в 1 таблетке, им придется принимать несколько таблеток в день, что существенно затруднит лечение.

Хорошая биодоступность при перо-ральном приеме, обусловленная пролон-гированностью действия, применением специальных матриц - носителей железа (железа сульфат + [аскорбиновая кислота], поливитамины + минералы). Биодоступность железа повышается в присутствии большого количества аскорбиновой кислоты, в 2-5 раз превышающего количество самого железа (железа сульфат + [аскорбиновая кислота], железа сульфат, Ферроплекс♠).

Критерии эффективности терапии препаратами железа

Об эффективности препаратов железа судят по лабораторным критериям - результатам анализа крови в динамике. К 5-7-му дню лечения должно увеличиться количество ретикулоцитов (молодых эритроцитов) в 1,5-2 раза по сравнению с исходными данными. Начиная с 7-10-го дня терапии повышается содержание гемоглобина, через 2-4 нед отмечается положительная динамика цветового показателя (табл. 7.6).

Таблица 7.6. Контроль эффективности терапии

Сроки оценки	Первые дни	5-8-й день	3-я неделя	4-6-я неделя
Признак	Оценка субъективных данных	Ретикулоцитар-ный криз	Прирост гемоглобина и числа эритроцитов	Исчезновение гипохромии, нормализация гемоглобина

Клинические признаки улучшения появляются значительно раньше (уже через 2-3 дня) по сравнению с нормализацией уровня гемоглобина. Это связано с поступлением железа в ферменты, дефицит которых обусловливает мышечную слабость.

Причины неэффективности лечения препаратами железа

Причиной недостаточной эффективности лечения препаратами железа может

быть недостаточная суточная доза железа, что обычно связано с назначением препарата железа с низким содержанием в нем железа и малым количеством принимаемых таблеток. Так, например, при лечении препаратом, в котором содержится всего лишь 10 мг двухвалентного железа, число принимаемых таблеток должно быть не менее 10 в сутки. Такой режим дозирования неудобен для больных, чем и объясняется, вероятнее всего, невыполнение ими врачебного назначения.

Одной из причин неэффективности препарата железа при назначении внутрь может быть нарушение всасывания железа, в частности, у больных с невыяв-ленной или недооцененной кишечной патологией.

Отсутствие эффекта от лечения может быть связано с неустраненными причинами ЖДА, среди которых клинически наиболее значимыми являются скрытые кровопотери из ЖКТ, чаще из кишечника (невыявленная опухоль!). С учетом этого в подобных ситуациях при исключении других возможных причин неэффективности препарата железа необходимо тщательное эндоскопическое исследование кишечника (в ряде случаев - повторное).

В некоторых случаях неэффективность терапии может быть обусловлена развитием побочных эффектов от приема железа и самостоятельным прекращением лечения.

Рекомендации по питанию для пациентов с дефицитом железа

Диета не является основой терапии больных ЖДА. *Нельзя диетой вылечить анемию!*

Тем не менее при дефиците железа в нее должны входить продукты, богатые железом, так как это позволит поддерживать депо железа после прекращения курса терапии ЛС. При выборе продуктов необходимо исходить из содержания железа в том или ином пищевом продукте и степени всасывания железа из продуктов.
Так, наибольшее количество железа содержится в мясных продуктах, но главное, что содержащееся в них железо всасывается на 25-30%. Всасывание железа, содержащегося в других животных продуктах (яйца, рыба), ниже - всего 10-15%, а из растительных продуктов (зелень, яблоки, бобовые) всасывается всего 1-5% содержащегося в них железа.

Основные правила лечебного питания при ЖДА:

■ отложить употребление чая, кофе, какао на 1-2 ч после еды;

■ включать в питание соки, клубни, капусту, морковь, цветную капусту;

■ молочные продукты употреблять между приемами пищи;

■ пищу, содержащую ингибиторы абсорбции железа, целесообразно сочетать с продуктами с низким содержанием железа (например, хлеб, кукурузные хлопья с чаем или молочными продуктами).

Улучшают всасываемость негемового железа:

■ аскорбиновая кислота (фрукты, соки, картофель, овощи);

■ ферментация (брожение как процесс приготовления) пищи, проращивание зерна снижают количество фитатов, увеличивают биодоступность железа;

■ тепловая обработка (варка, тушение, жарение) существенно увеличивает высвобождение железа из овощей. *Ингибиторы абсорбции железа (ухудшают всасывание):*

■ фитаты (в злаковых отрубях, крупах, бобовых, орехах, семечках);

■ пища с высоким содержанием инозитола (арахисовое масло, цельные зерна, молоко, дрожжи, мускусная дыня, цитрусовые);

■ фенолические соединения, связывающие железо [содержатся в чае, кофе, какао, в некоторых приправах (орегано), красном вине, ягодах, яблоках];

■ кальций в больших количествах (молоко более 1 л в день, молочные продукты);

■ газированные напитки.

Особенности профилактики и лечения железодефицитной анемии в группах риска

Профилактика и лечение железодефицитной анемии у женщин фертильного возраста

Все небеременные женщины фертиль-ного возраста должны быть обследованы на наличие ЖДА по крайней мере один раз между 15 и 25 годами. Женщины фертильного возраста теряют 12-79 мг железа за 1 менструальное кровотечение (в среднем 15 мг). При присутствии факторов риска (плохое питание, большие менструальные потери крови, донорство и др.) или наличии в анамнезе диагноза ЖДА требуется более частый скрининг (каждый год). Для небеременных женщин фертильного возраста анемия определяется на уровне гемоглобина ниже 120 г/л. С целью профилактики ЖДА на фоне меноррагий рекомендуется профилактическая терапия препаратом железа в половинной терапевтической дозе в течение 5-7 дней после очередной менструации. При снижении концентрации гемоглобина ниже границы более чем на 20 г/л женщина должна получать терапевтическую дозу элементарного железа - 60 мг 2 р/день (общая доза 120 мг железа), необходимо обучение правильному питанию. При получении положительного результата лечения (увеличение гемоглобина более 10 г/л) терапия должна продолжаться до достижения концентрации гемоглобина 120 г/л, после чего доза железа может быть снижена до половинной от терапевтической и продолжаться в течение 6 мес.

Профилактика и лечение железодефицитной анемии у беременных женщин

ЖДА встречается почти у 70% беременных. Потери при каждой беременности, в родах и за время лактации - от 700 мг до 1 г. Женщинам, имеющим повышенный риск ЖДА и планирующим беременность, следует начинать профилактику за 3 мес до наступления беременности. Всех беременных необходимо обследовать на ЖДА при первом пренатальном посещении врача и хотя бы один раз в последующие триместры беременности. Врач должен начинать лечение анемии у беременной при уровне гемоглобина менее 110 г/л.

При нормальных показателях обмена железа рекомендуется проводить профилактику железодефицита путем назначения поливитаминных препаратов для беременных и кормящих, содержащих не менее 20 мг элементарного железа в суточной дозе.

При латентном дефиците железа, помимо поливитаминных препаратов с макро-и микроэлементами (1 таблетка или капсула в сутки), в течение 6 нед показан прием 50-100 мг элементарного железа в сутки перорально. Рекомендуются препараты Fe^{2+} по 50 мг элементарного железа в сутки или препараты Fe^{3+} по 100 мг элементарного железа в сутки. При снижении гемоглобина менее 110 г/л с профилактической целью необходимо назначить 120 мг элементарного железа в сутки.
При концентрации гемоглобина ниже 90 г/л или недостаточном приросте гемоглобина на фоне лечения необходима консультация гематолога и гинеколога с целью уточнения диагноза. Неэффективность лечения ЖДА у беременных при пероральном приеме железосодержащих препаратов может быть связана с нарушением всасывания железа в кишечнике, с неадекватной продукцией эритропоэти-нов или наличием хронического воспалительного процесса.

В послеродовом периоде препараты железа назначаются в течение 4-6 нед как

женщинам, имевшим признаки ЖДА во время беременности, так и тем, кто относится к группе риска (большая кровопо-теря во время родов или одномоментное рождение нескольких детей).

Особенности железодефицитной анемии у пожилых лиц

Диагностические исследования у лиц пожилого и старческого возраста направлены на определение причины железо-дефицита: микрокровотечений из ЖКТ (эрозии и язвы желудка, полипоз, геморрой и др.), онкологической патологии в кишечнике, дисбактериоза, дивертикулеза (конкурентное потребление железа бактериями), алиментарного недостатка железа, нарушения всасывания (например, при хронических панкреатитах), кровопотери из ротовой полости из-за проблем с зубными протезами.

Профилактика и лечение железодефицитной анемии при хронической болезни почек

Назначение терапии железом у пациентов с ХБП затруднено относительно невысокой диагностической ценности сывороточного ферритина и насыщения трансферрина сыворотки в оценке дефицита железа и в предсказании ответа гемоглобина на терапию железом. На уровень сывороточного ферритина влияет воспаление, он является «реактантом острой фазы», поэтому его величину надо интерпретировать с осторожностью у пациентов с ХБП, особенно - диализных, у которых может присутствовать субклиническое воспаление.
Для пациентов с ХБП и анемией терапия препаратом железа рекомендуется при насыщении трансферрина сыворотки ниже 30% и концентрации фер-ритина ниже 500 мкг/л. У пациентов с ХБП с воспалительным процессом коррекция воспалительного статуса часто приводит к увеличению гемоглобина крови.

Гемотрансфузии при железодефицитной анемии

Переливания крови или эритроцитар-ной массы при ЖДА проводятся крайне редко и строго по витальным показаниям. Критериями для гемотрансфузии являются не просто снижение гемоглобина ниже критического уровня, а в сочетании с клинико-инструментальными признаками нарушения центральной гемодинамики, геморрагического шока, анемической прекомы, гипоксического синдрома. Гемо-трансфузия может проводиться и при значениях гемоглобина и гематокрита выше критических, если имеет место массивная острая кровопотеря.

Показания к парентеральному введению препаратов железа

К парентеральному применению препаратов железа следует прибегать в исключительных случаях:

■ при наличии патологии кишечника с нарушением всасывания (тяжелые энтериты, синдром недостаточности всасывания, резекция тонкого кишечника);

■ абсолютная непереносимость при приеме внутрь. В настоящее время встречается редко из-за появления новых препаратов;

■ необходимость быстрого насыщения железом.

Необходимая доза железа для в/в введения в миллиграммах рассчитывается по формуле:

[целевая концентрация Hb (г/л) - концентрация Hb (г/л) пациента] ×

(масса тела × 0,24) + 500 мг (*дополнительные 500 мг применимы лишь для пациентов с массой выше 35 кг).*

Внутривенные препараты железа не рекомендуется применять при наличии активно текущей инфекции. Железо необходимо для роста и пролиферации большинства

патогенных организмов, включая бактерии, вирусы, грибы, паразитов и гельминтов, а избыток железа оказывает подавляющий эффект на иммунную систему.

Осложнения и побочные эффекты

Железо может быть токсичным, оно катализирует в клетках образование активных форм кислорода и активирует провоспалительный транскрипционный фактор NF-кВ. В высоких концентрациях оно повреждает клетки, поэтому общая доза железа, требуемая для достижения целевого уровня гемоглобина и восполнения запасов железа, зависит от массы тела пациента и концентрации гемоглобина у него до начала лечения.

Таблица 7.7. Возможные побочные и нежелательные эффекты железосодержащих препаратов при разных способах введения

Побочные эффекты	Пероральный	Парентеральный
Лихорадка	-	+
Кожный зуд	-	+
Гиперемия кожи	-	+
Аритмии	-	+
Гематурия	-	+
Аллергический дерматит	-	+
Анафилактический шок (АШ)	-	+
Абсцесс в месте введения	-	+
Тошнота, рвота	+	+
Снижение аппетита	+	-
Диарея	+	+
Боли в поясничной области	-	+
Гемосидероз	-	+

При приеме препаратов железа внутрь могут возникнуть диспепсические эффекты (тошнота, рвота, диарея) (табл. 7.7). Степень их выраженности тем выше, чем больше остается невсосавшегося препарата в просвете кишечника. Хуже всего (самая низкая биодоступность) усваивается из ЖКТ восстановленное железо (всего 0,5%), именно эти препараты чаще всего приводят к нарушению функции кишечника.

Литература

1. Мак Мюррей Д., Пэрфри П. и соавт. Практические клинические рекомендации KDIGO по анемии при хронической болезни почек. 2012. 39 с.

2. Российское общество акушеров-гинекологов МЗ РФ. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, профилактике и лечению железодефицитных состояний у беременных и родильниц. М, 2013. 26 с.

3. Стуклов Н.И., Семенова Е.Н. Железодефицитная анемия. Современная тактика диагностики и лечения, критерии эффективности терапии // Клиническая медицина. 2013. Т. 12. С. 61-67.

Мегалобластные анемии

Мегалобластные анемии представляют собой большую группу наследственных и приобретенных заболеваний, вызванных нарушением синтеза ДНК и РНК в эритроидных клетках и объединенных общими признаками нарушения эритропоэза, проявляющимися морфологически мегалобластным типом кроветворения. В практике терапевта наиболее часто встречается *B_{12}-дефицитная* и реже - *фолиеводефицитная* анемии, которые обусловлены не только недостаточным поступлением и утилизацией указанных витаминов, но и нарушением образования коферментных форм, активности ферментов, участвующих в их метаболизме.

B_{12}-дефицитная анемия

Эпидемиология

Распространенность B_{12}-дефицитной анемии составляет от 0,1% у молодых до 4% у лиц старшей возрастной группы, независимо от пола.

Этиология и патогенез

Основной причиной развития дефицита витамина B_{12} в организме является атрофический гастрит (в том числе аутоиммунный), в результате чего не продуцируется гастромукопротеин *(внутренний антианемический фактор Касла),* синтезируемый париетальными (обкладочными) клетками СО желудка и необходимый для усвоения *внешнего антианемического фактора - витамина B_{12}* (цианокобаламина) и его всасывания в кишечнике. Такой вариант B_{12}-дефицитной анемии, обусловленный атрофическим гастритом, называется пернициозной анемией Аддисона-Бирмера. Нарушение секреции фактора Касла может развиться также при раке или полипозе желудка, после тотальной гастрэктомии или избыточном употреблении алкоголя и его суррогатов.

Другой причиной, в том числе у пожилых людей и у вегетарианцев, является прекращение поступления витамина B_{12} с пищей (этот витамин содержат только продукты животного происхождения: печень, почки, мясо, рыба, яйца, молочные продукты, сыр).

Нарушение всасывания витамина B_{12} в тонком кишечнике может быть связано как с патологией самого кишечника (целиакия, спру, болезнь Крона, туберкулез, злокачественные новообразования), так и быть следствием его резекции. Нарушает всасывание цианоко-баламина длительный прием некоторых лекарственных препаратов (метформин, ИПП, блокаторы H_2-гистаминовых рецепторов, антациды и др.).

Причиной развития B_{12}-дефицитной анемии может быть конкурентное потребление витамина в кишечнике патогенной микрофлорой или паразитами (широким лентецом).

Наследственные формы заболевания (синдром Имерслунда-Гресбека - селективное нарушение всасывания витамина B_{12} с ПУ, врожденный дефицит транспортного белка транскобаламина II и др.) встречаются редко и дебютируют в раннем детском возрасте.
Как следствие вышеуказанных ситуаций развивается дефицит витамина B_{12} в крови, снижается образование тими-дин-монофосфата, что приводит к нарушению синтеза ДНК в кроветворных клетках и нарушению дифференцировки клеток эритроидного ростка. В результате эритробласты увеличиваются в размерах, но не созревают, взрослый нормо-бластический тип эритропоэза сменяется на эмбриональный мегалобластический. Медуллярный мегалобластоз - специфический признак витаминодефицитных анемий. Характерен хронический гемолиз мегалобластов в костном мозге и гемолитический синдром с гипербилирубинемией. Кроме эритропоэза, при B_{12}-дефицитной анемии также тормозятся гранулопоэз и тромбопоэз. Поэтому в периферической крови имеет место панцитопения - гиперхромная макроцитарная анемия, гра-нулоцитопения (лейкопения, нейтропения) и тромбоцитопения.

В отсутствие витамина B_{12} страдают ткани с активным клеточным размножением - кроме кроветворной ткани, это также и эпителий ЖКТ - нарушается его пролиферация, развивается атрофия слизистых.

Помимо этого, витамин B_{12} принимает участие в нормальном обмене жирных кислот, превращая токсичную метилмалоновую кислоту в нетоксичную янтарную. При его дефиците накапливающаяся метилмалоновая кислота вызывает поражение и демиелинизацию задне-боковых столбов спинного мозга - фу-никулярный миелоз, проявляющийся сенситивной атаксией. Кроме того, нарушается синтез миелина, что приводит к демиелинизации периферических нервных волокон и развитию периферической полинейропатии.

Клиническая картина

Характеризуется тремя группами симптомов, отражающих:

■ *поражение кроветворной ткани* (анемический синдром проявляется бледностью кожных покровов и слизистых, сочетающейся с их легкой желтушно-стью, и признаками циркуляторно-ги-поксического синдрома - одышкой, слабостью, повышенной утомляемостью, ощущением сердцебиений, коллаптоид-ными состояниями; возможно обращение пациента к врачу по поводу про-грессирования клинических проявлений ИБС, ХСН; однако следует отметить, что больные длительное время могут сохранять общую работоспособность, несмотря на низкие показатели гемоглобина и эритроцитов);
■ *поражение пищеварительной системы* (атрофический глоссит Гюнтера - ярко-малиновый гладкий, блестящий язык с атрофией сосочков, афты на языке и щеках; диспепсические симптомы на фоне гипо-, ахлоргидрии при атрофиче-ском гастрите; незначительное увеличение печени и селезенки);

■ *поражение нервной системы* (фуникулярный миелоз с симптомами атаксии - нарушение равновесия, неустойчивость походки; демиелинизирующая полиней-ропатия с нарушениями чувствительности и парестезиями в дистальных отделах конечностей). Коварство «неврологических масок» дефицита витамина B_{12} состоит в том, что невропатолог может поставить диагноз «полиневрит», «остеохондроз» и в комплексную терапию неврологического заболевания включить нейротропные витамины B_1, B_6, B_{12} - и диагностика «смазанной» мегало-бластной анемии откладывается на неопределенный срок.

Диагностика

I этап обследования включает оценку жалоб больного, характерных для анемического синдрома, поражения нервной и пищеварительной систем. Констатация самой анемии подтверждается с помощью клинического анализа крови, в котором регистрируется панцитопения:

■ снижение гемоглобина и эритроцитов, в некоторых случаях ретикулоцито-пения; анемия является гиперхромной макроцитарной с высокими значениями цветового показателя, MCH, MCHC, MCV, RDW (показателя выраженности анизоцитоза эритроцитов); для эритроцитов также характерны пойкилоцитоз и наличие остатков ядер (тельца Жолли, кольца Кебота);

■ гранулоцитопения (лейкопения и ней-тропения); гиперсегментация ядер ней-трофилов;

■ тромбоцитопения.

Возможно повышение СОЭ. В биохимическом анализе крови может быть обнаружено увеличение содержания билирубина за счет непрямой фракции, ЛДГ (следствие хронического гемолиза мегалобла-стов в костном мозге).
II этап - стернальная пункция (в настоящее время чаще выполняют трепа-нобиопсию гребня подвздошной кости) с исследованием костного мозга для верификации мегалобластной анемии. В пун-ктате костного мозга находят раздраженный красный

росток (соотношение между миелоидным и эритроидным ростками 1:1 -1:3 вместо 3:1, как в норме), большое количество мегалобластов. Важно пункцию костного мозга проводить до начала терапии витамином B_{12} и фолиевой кислотой, в том числе содержащими их поливитаминными комплексами (Декамевит♠ и др.), так как даже после однократного их применения происходит быстрая смена мегалобластного типа кроветворения на нормобластный!

III этап - проведение дифференциальной диагностики между B_{12}- и фолиеводефицитной анемией (диагноз B_{12}-дефицитной анемии подтверждается при уменьшении содержания цианокобала-мина в сыворотке крови и эритроцитах, повышении метилмалоновой кислоты в плазме и в моче). Также предпринимаются меры по выявлению причины возникновения анемии [оценка данных анамнеза, исследование кала на обнаружение яиц глистов, в том числе для исключения ди-филлоботриоза, эндоскопические и рентгенологические исследования ЖКТ (признаки атрофического гастрита, опухоли желудка, поражения кишечника) и некоторые специальные методы исследования, объем которых определяется конкретной клинической ситуацией (например, выявление АТ к внутреннему фактору Касла при подозрении на аутоиммунный гастрит)].

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика между B_{12}- и фолиеводефицитной анемией более подробно изложена в табл. 7.8. Дифференциальную диагностику с апластической анемией, миелодиспластическим синдромом, острым эритромиелозом проводят на основании цитологического и гистологического исследований костного мозга, с гемолитическими анемиями - на основании определения количества ретикулоцитов, выраженности лабораторных и клинических признаков гемолиза и также морфологии костного мозга.

Лечение

Диетические рекомендации включают употребление полноценных продуктов животного происхождения. Если установлена конкретная причина дефицита витамина B_{12}, обязательно проводится *этиотропное* лечение. Имеются в виду дегельминтизация (никлозамид 4 г в комбинации с дихлорофеном℘ 2 г), хирургическое удаление опухоли желудка, лечение заболеваний кишечника и т.д.

Таблица 7.8. Дифференциально-диагностические признаки B_{12}- и фолиеводефицитной анемий

Признаки	B_{12}-дефицитная анемия	Фолиеводефицитная анемия
Возраст больных	Чаще пожилой	Чаще молодой
Патология ЖКТ (атрофический гастрит, ахлоргидрия, тотальная гастрэктомия, дивертикулез и др.)	Часто	Редко или отсутствует
Глоссит	Часто	Редко или отсутствует
Неврологические признаки - фуникулярный миелоз, нейропатии	Часто	Отсутствуют
Уровень витамина B_{12} в сыворотке крови	Снижен	Нормальный
Уровень фолиевой кислоты в сыворотке крови	Нормальный	Снижен
Метилмалоновая кислота в моче, плазме	Повышена	Нормальная
Клинико-гематологический эффект от терапии	Витамином B_{12}	Фолиевой кислотой

Патогенетическое лечение заключается в назначении препарата витамина B_{12} с обязательным контролем общего (клинического) анализа крови с подсчетом ретикулоцитов на 5-7-е сутки терапии. При правильно установленном диагнозе и адекватно назначенной терапии в эти сроки в крови наблюдается ретикулоцитар-ный криз - значительное, иногда в десятки раз, повышение количества молодых, незрелых эритроцитов. Далее исследование общего анализа крови осуществляют 1 раз в 2 нед (в течение 1 мес), затем 1 раз в месяц. При проведении поддерживающей терапии

контроль клинического анализа крови осуществляют не реже 2 раз в год (оптимально 3-4 раза в год).

При тяжелом состоянии пациента лечение начинают проводить в стационаре, в остальных случаях - амбулаторно.

В настоящее время имеется два препарата витамина B_{12} для парентерального применения (обычно вводятся внутримышечно, реже - подкожно).

1. *Цианокобаламин*.

- Согласно наиболее распространенной схеме, лечение начинают с больших доз препарата 500- 1000 мкг/сут ежедневно в течение 1-й недели, до наступления ретикулоцитарного криза (при неослож-ненной анемии - по 500 мкг, при осложненной форме - по 1000 мкг); далее продолжают вводить: о при отсутствии симптомов фуникулярного миелоза по 400- 500 мкг/сут в течение 4-6 нед (до восстановления показателей периферической крови); о при наличии фуникулярного ми-елоза ежедневно вводят по 800- 1000 мкг препарата до исчезновения признаков фуникулярного миелоза; по другим схемам - по 1000 мкг в течение месяца, затем в той же дозе 1 раз в неделю 6-8 нед или 1 раз каждые 2 нед в течение 6 мес. Фолиевую кислоту не назначать!

- При невозможности устранения причины дефицита витамина B_{12} (например, после тотальной гастрэктомии, при пернициозной анемии Аддисона-Бирмера) пациенты нуждаются в поддерживающей заместительной терапии на протяжении всей жизни, при этом возможны различные схемы назначения циа-нокобаламина:

о *1 раз в месяц по 1000 мкг* или о *2 раза в месяц по 500 мкг* или о *1-2 раза в год по 400 мкг ежедневно в течение 2 нед* или

о *1-2 раза в год по 400 мкг через день в течение 1-2 мес.*

- Вместо инъекций при отсутствии синдрома мальабсорбции можно использовать цианокобаламин 1000 мкг/сут в виде таблеток внутрь или спрея (выпускаются зарубежными фармпроизводителями).

2. *Оксикобаламин*[р].

- Более активный препарат, действует длительнее, поэтому в период лечения его можно вводить по 500- 1000 мкг через день.

- Поддерживающая терапия: о *500 мкг 1 раз в месяц* или о *1000 мкг 1 раз в 2-3 мес.*

Если поддерживающая терапия не предупреждает рецидива анемии, то проводится курсовое лечение полной дозой витамина B_{12} с последующим увеличением поддерживающей дозы препарата.

Показатели эффективности терапии:

■ улучшение самочувствия больного уже в первые дни лечения;

■ максимальный ретикулоцитоз на 5-7-й день лечения;

■ увеличение числа эритроцитов и содержания гемоглобина со 2-й недели терапии;

■ полное восстановление показателей крови через 1-2 мес;

■ ликвидация неврологических нарушений может занять 6-8 мес и более, хотя иногда возможны и необратимые изменения.

Лечение препаратами витамина B_{12} хорошо переносится пациентами. Побочные явления встречаются очень редко, в основном при использовании цианоко-баламина

(аллергические реакции в виде крапивницы, ГБ, головокружение, нервное возбуждение, гипокалиемия, боли в области сердца, тахикардия). Гипокали-емия развивается вследствие активного потребления калия вновь образованными эритроцитами и в некоторых случаях (особенно у пожилых!) требует назначения препаратов калия для профилактики сердечно-сосудистых осложнений. При возникновении аллергических реакций назначают антигистаминные или ГК-препараты. Цианокобаламин противопоказан при острых тромбозах, эритремии, эритроцитозах.

Необходимо учитывать, что на фоне введения витамина B_{12} вследствие активной пролиферации клеток возможно присоединение дефицита фолатов и железа. В этих случаях рекомендуется спустя 7 - 10 дней от начала терапии добавить фо-лиевую кислоту (если нет фуникулярно-го миелоза, так как она может утяжелить его проявления) и препараты железа (если лабораторно доказан его дефицит). Также при успешном лечении B_{12}-дефицитной анемии быстро восстанавливаются все три ростка миелоидного кроветворения, происходит увеличение содержания эритроцитов, тромбоцитов в периферической крови, что может привести к тромботиче-ским осложнениям, особенно у пожилых пациентов, страдающих ССЗ. Такие пациенты могут нуждаться в назначении или коррекции терапии антитромбоцитарны-ми препаратами (ацетилсалициловая кислота, клопидогрел).

При участии в патогенезе анемии аутоиммунных механизмов показаны короткие курсы невысоких доз ГК (преднизолон 20-30 мг/сут).

В гемотрансфузионной терапии, как правило, больные B_{12}-дефицитной анемией не нуждаются. Переливание эритроци-тарной массы проводят в случаях анемической комы и прекомы, а также при резко выраженной анемии (гемоглобин <50 г/л) по жизненным показаниям (например, при возникновении гемодинамических нарушений). Необоснованное переливание эритроцитарной массы может усилить гемолиз, так часто наблюдающийся при B_{12}-дефицитной анемии.

Причины неудач в лечении:

■ неправильно установленный диагноз;

■ наличие таких причин или сопутствующих заболеваний, как рак желудка, по-липоз желудка, их осложнения оккультными кровотечениями, приводящими к дефициту железа (в таких случаях возможен смешанный характер анемии);

■ назначение только диеты с повышенным содержанием продуктов, богатых витамином B_{12} (мясо, печень, рыба, творог, сыр и др.);

■ недостаточная дозировка препарата витамина B_{12};

■ инвазия широким лентецом (в ходе лечения витамином B_{12} эффект достигается, но анемия быстро рецидивирует);

■ прекращение витаминотерапии после нормализации уровня гемоглобина;

■ назначение фолиевой кислоты и/или препаратов железа без соответствующих показаний.

К наиболее серьезным отдаленным осложнениям заболевания относятся злокачественные опухоли желудка: частота развития рака желудка у больных B_{12}-дефицитной анемией в 3-5 раз выше, чем в популяции. Кроме того, при B_{12}-дефицитной анемии повышен риск коло-ректального рака и карциноидных опухолей тонкой кишки.

Фолиеводефицитная анемия

Эпидемиология

Фолиеводефицитная анемия является редким заболеванием, распространенность ее в несколько раз ниже, чем B_{12}-дефицитной анемии. Наблюдается преимущественно у лиц молодого возраста. Скрытый дефицит фолиевой кислоты могут иметь до 30% беременных женщин.

Этиология и патогенез

Причинами фолиеводефицитной анемии являются:

■ повышенная потребность в фолиевой кислоте (беременность, лактация, подростковый возраст, повышенные физические нагрузки, злокачественные опухоли, хронические воспалительные заболевания, гемолитическая анемия, эксфолиативная эритродермия, псориаз, гемодиализ). Особую опасность фо-лиеводефицитная анемия представляет для беременных, поскольку может приводить к формированию пороков развития нервной системы плода, повышать риск отслойки плаценты, преждевременных родов и рождения недоношенного ребенка;

■ недостаточное содержание фолиевой кислоты в пищевом рационе (основные источники ее - листовая зелень, бобовые, фрукты, овощи, грибы, печень, дрожжи);

■ нарушения всасывания и метаболизма фолиевой кислоты [целиакия, спру, резекция тонкой кишки, хроническая алкогольная интоксикация, длительное лечение и/или прием больших доз препаратов - противосудорожных (фени-тоин, барбитураты), метотрексата, мет-формина, ко-тримоксазола, противотуберкулезных, оральных контрацептивов и др.].

Недостаток фолиевой кислоты (витамина B_9) в организме может привести к развитию мегалобластной анемии, поскольку фолиевая кислота совместно с витамином B_{12} принимает участие в синтезе пурино-вых и пиримидиновых оснований, необходимых для синтеза ДНК клеток эритроид-ного ряда.

Клиническая картина

Клиническая картина фолиеводе-фицитной анемии во многом сходна с B_{12}-дефицитной анемией, однако у нее есть ряд важных отличий, помогающих дифференцировать эти две патологии (см. табл. 7.8).

■ Степень поражения кроветворной ткани менее выражена. При фолиеводефицит-ной анемии имеет место гиперхромная макроцитарная анемия с нормальным или низким количеством ретикулоци-тов, но при этом, как правило, отсутствует снижение количества грануло-цитов и тромбоцитов; картина костного мозга при фолиеводефицитной анемии практически идентична таковой при B_{12}-дефицитной анемии.

■ Очень редко встречаются поражения ЖКТ (атрофический гастрит, ахилия, глоссит).

■ При дефиците фолиевой кислоты не развиваются фуникулярный миелоз, дистальная полинейропатия, однако может нарушаться трофика коры головного мозга, развиваться дисметаболиче-ская энцефалопатия с невротическими, психическими расстройствами, нарушением памяти, деменцией.

Диагностика и дифференциальная диагностика

Этапы дифференциально-диагностического поиска соответствуют таковым при B_{12}-дефицитной анемии. Для уточнения формы мегалобластной анемии определяют содержание фолиевой кислоты и витамина B_{12} в сыворотке крови и эритроцитах. При фолиеводефицитной анемии содержание фолиевой кислоты в эритроцитах и

сыворотке крови снижается, уровень ме-тилмалоновой кислоты в сыворотке и моче не меняется, в отличие от B_{12}-дефицитной анемии (см. табл. 7.8).

При невозможности выполнения уточняющих лабораторных методик иногда с диагностической целью прибегают к назначению *ex juvantibus* цианокобаламина и фолиевой кислоты поочередно. Такую терапию следует начинать только с витамина B_{12}, так как назначение фолиевой кислоты при неверифицированной B_{12}-дефицитной анемии может спровоцировать развитие или утяжеление симптомов фуникулярного миелоза, резко ухудшая состояние пациента.

Лечение

Рекомендовано устранение причин дефицита фолиевой кислоты:

■ коррекция диеты с включением сырых овощей, фруктов, зелени (фолиевая кислота разрушается при кипячении);

■ исключение из пищи глютена при цели-акии;

■ лечение тетрациклинами при тропической спру;

■ отмена (по возможности) препаратов, вызывающих дефицит фолиевой кислоты;

■ отказ от употребления алкоголя.

Лечение в основном проводится перо-ральными препаратами фолиевой кислоты в виде таблеток в дозе 1-5 мг/сут, в случае мальабсорбции дозу следует увеличить до 5-15 мг/сут в течение 1-4 мес. В настоящее время существует инъекционная форма - кальция фолинат, назначаемый по 1 мг/сут внутримышечно или внутривенно при неэффективности или невозможности приема фолиевой кислоты внутрь. Общий анализ крови с подсчетом ретикулоцитов контролируют на 7-10-й день от начала терапии. Наличие рети-кулоцитарной реакции является важным признаком правильности поставленного диагноза и назначенного лечения. Дальнейший контроль показателей крови - 1 раз в 2 нед (в течение 1 мес), далее - 1 раз в месяц. Нормализация уровня гемоглобина происходит через 4-6 нед, иногда позже. Длительность терапии регламентируется темпами нормализации гематологических показателей периферической крови.

Лечение фолиевой кислотой хорошо переносится пациентами, редко случаются аллергические реакции. Если в процессе терапии возникает дефицит железа (снижение MCV, уровня ферритина) - дополнительно назначают препараты железа внутрь.

Поддерживающая терапия включает препараты фолиевой кислоты в дозе 0,4-1,0 мг/сут (перорально или парентерально). Пожизненная терапия фолиевой кислотой необходима:

■ при врожденной гемолитической анемии;

■ после резекции тонкой кишки;

■ при сублейкемическом миелозе;
■ в случаях невозможности установить причину дефицита фолиевой кислоты.
Профилактика дефицита фолиевой кислоты (0,4-1,0 мг/сут внутрь) требуется:

■ пациентам, находящимся на программном гемодиализе;

■ принимающим препараты, способные нарушать метаболизм фолиевой кислоты (цитостатики, противосудорожные и др.);

■ беременным (начиная с ранних сроков, а также в период планирования беременности);

■ женщинам в период лактации.

Чтобы перейти в метаболически активную форму, фолиевая кислота должна сначала превратиться в дигидрофолат (ДГФ), затем в тетрагидрофолат посредством ферментативного восстановления, которое катализируется ферментом ДГФ-редуктазой. Затем тетрагидрофолат с помощью фермента метилентетрагидрофолатредуктазы (МТГФР) превращается в биологически активную форму L-метилфолат (метафолин).

В последние годы получены данные, что у женщин с осложненной беременностью достаточно часто встречаются гомозиготные и/или гетерозиготные мутации гена МТГФР, блокирующие полностью или частично превращение фолиевой кислоты в активные формы. L-метилфолат является эффективным в случае таких генетических полиморфизмов, не имеет токсических эффектов, в том числе благодаря отсутствию риска накопления неизмененного фолата, а также является единственной формой фолиевой кислоты, проникающей через гемато-энцефалический барьер. Выпускается зарубежными фармпроизводителями в качестве самостоятельного действующего вещества, а также в составе поливитаминных комплексов, которые используют в том числе для подготовки и ведения беременности и лактации. Назначают от 200-400 мкг/сут при рутинной профилактике дефицита фолатов до 1000-3000 мкг/сут при мутациях гена МТГФР.

Литература

1. Анциферов М.Б., Арутюнов Г.П., Белев-ский А.С. и др. Алгоритмы ведения пациентов. ДЗ Москвы. М.: Медиа Сфера, 2018. 360 с.
2. Красновский А.Л., Григорьев С.П., Алехина Р.М. и др. Современные возможности диагностики и лечения дефицита витамина B_{12} // Клиницист. 2016. Т. 10, № 3. С. 15-25.

3. Рукавицын О.А. (ред.). Анемии. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 217 с.

4. Рыбас А.В. В12-дефицитная анемия: клиническая лекция // Вестник молодого ученого. 2017. № 4. С. 24-28.

Указатель описаний ЛС

Нестероидные

противовоспалительные

препараты

Индометацин

Диклофенак

Декскетопрофен

Кетопрофен

Ибупрофен

Напроксен

Лорноксикам

Мелоксикам

Нимесулид

Эторикоксиб

Целекоксиб

Анальгетики

Парацетамол Трамадол

Симптоматические препараты замедленного действия (структурно-модифицирующие средства - SYSADOA)

Хондроитина сульфат

Глюкозамин

Пиаскледин 300♠

Диацереин

Препараты гиалуроновой кислоты

Остенил Плюс

Синвиск♠

Ферматрон

Глюкозаминопептидные комплексы

Алфлутоп♠

Гликозаминогликан-пептидный комплекс

Глюкокортикоиды

Метилпреднизолон: Лиофилизат для приготовления раствора для внутривенного и внутримышечного введения

метилпреднизолон) БетаметазонПреднизолонТриамцинолон

Синтетические базисные противовоспалительные препараты

МетотрексатЛефлуномидСульфасалазинЦиклоспорин

Таргетные синтетические базисные препараты

АпремиластТофацитиниб

Генно-инженерные биологические препараты

Инфликсимаб

Адалимумаб

Этанерцепт

Голимумаб

Цертолизумаба пэгол

Устекинумаб

Секукинумаб

Витамины и витаминоподобные средства

Колекальциферол

Кальцитриол капсулы

Бисфосфонаты

Алендроновая кислота Ризедронат[р] *Ибандронат*[р]*Золедроновая кислота*

Моноклональное антитело к лиганду рецептора ядерного фактора каппа-бета (RANKL)

Деносумаб

Генно-инженерный фрагмент молекулы паратгормона

Терипаратид

Средства, влияющие на обмен мочевой кислоты

Колхицин[р]

Ингибиторы ксантиноксидазы

АллопуринолФебуксостат

Ингибиторы ИЛ-1β

Канакинумаб

Остеопороз

Остеопороз - метаболическое заболевание скелета, характеризующееся снижением костной массы, нарушением микроархитектоники костной ткани и переломами при минимальной травме вследствие данных нарушений.

Минимальной травмой принято считать падение с высоты собственного роста или еще меньшее воздействие.

Низкоэнергетический перелом - перелом, который возникает в результате минимальной травмы. Такие переломы могут приводить к потере трудоспособности, в том числе потере способности к самообслуживанию (инвалидности), и увеличению

риска смерти. Это приводит к существенному увеличению материальных затрат в области здравоохранения.

Тяжелый остеопороз - это остеопороз при наличии в анамнезе низкотравматических переломов бедра, переломов тел позвонков (позвонка) или множественных переломов независимо от степени снижения минеральной плотности кости (МПК) по данным денситоме-трии. Исключение: переломы фаланг пальцев, костей черепа. Данные переломы не относятся к переломам вследствие остеопороза вне зависимости от характера травмы.

Компрессионный перелом тела позвонка - это

снижение высоты тела позвонка (компрессионная деформация) в переднем, среднем или заднем отделах на 20% и более по сравнению с другими отделами этого же позвонка.

Эпидемиология

Остеопороз занимает 4-е место в мире после болезней сердечно-сосудистой системы, онкологии и СД. В мире 200 млн больных остеопорозом, в России - 14 млн. По статистике, каждая 4-я женщина в мире и каждый 5-й мужчина старше 50 лет имеют остеопороз или связанный с ним перелом. Остеопороз-ассоциированные переломы происходят каждые 3 с. Перелом шейки бедра случается у 100 тыс. ежегодно. Переломы бедра могут быть причиной потери функции ноги и способности к самообслуживанию, 40% пациентов не могут самостоятельно передвигаться, 60% - нуждаются в помощи в течение года, 33% - полностью зависимы от сестринского ухода в течение года после перелома бедра. К 2050 г. количество переломов в мире предположительно возрастет на 310% среди мужчин и 240% среди женщин.

Этиология и патогенез

Костное ремоделирование - гомеоста-тический процесс, вовлекающий повторные циклы резорбции и депозиции новой кости. В норме ежедневно в различных частях скелета работают от 2 до 5 млн единиц (мест) костного ремоделирования, каждая состоит из нескольких остеокластов и множества остеобластов. Ремоделиро-вание осуществляется двумя основными клетками костной ткани: остеобластами, которые обеспечивают построение новой костной ткани, и остеокластами, резорби-рующими кость. Важно понимать, что их активности тесно связаны друг с другом: костная резорбция предшествует косте-образованию и связана с целым рядом сложнейших метаболических изменений. Предшественники остеобластов вырабатывают ряд веществ, способных связываться с рецепторами остеокластов и, как это ни парадоксально, усиливают диффе-ренцировку и активацию остеокластов. Ведущую роль из них играют макрофаг-колониестимулирующий фактор (М-КСФ) и лиганд RANK (рецептор активации фактора NF-кВ). Мононуклеары обеспечивают условия для работы новых остеобластов, синтезирующих компоненты органического матрикса для восстановления дефекта кости. Активация одних клеток приводит к активации других, так что количество резорбированной ткани соответствует количеству вновь образованной кости. Затем наступает период относительного покоя, сменяющийся периодом незначительной активности клеток, далее проходит новый цикл ремоделирования. Постоянный костный обмен важен для здоровья костной ткани, он предупреждает накопление старой, «усталой» кости, способствует репарации микропереломов и изменению костной архитектоники в ответ на повторные нагрузки. Не надо забывать, что кость является резервуаром кальция в организме и ремоделирование обеспечивает процесс гомеостаза кальция. Наибольший вклад в регуляцию процессов костного ремоделирования вносит ПТГ: кости, кишечный тракт и почки являются его органами-мишенями. Основной

эффект ПТГ - это поддержание гомео-стаза кальция: снижение концентрации Ca^{2+} на 1-2% вызывает незамедлительное повышение уровня ПТГ на 40-50% (механизм обратной связи), что сопровождается быстрой активацией костной резорбции, увеличением как абсорбции кальция в кишечнике (на фоне стимуляции почечного синтеза кальцитриола), так и реабсорбции кальция в почках. В физиологических условиях действие ПТГ чаще имеет другую направленность: пептид стимулирует синтез коллагеновых белков кости и усиливает процесс ее формирования.

Кальцитонин во многом является антагонистом ПТГ, оказывая противоположное воздействие на уровень кальция крови. Он секретируется С-клетками ЩЖ в ответ на повышение в крови концентрации Ca^{2+}. Действие кальцитонина на основной орган-мишень - кости - осуществляется путем взаимодействия с рецепторами остеокластов. Пептид тормозит костную резорбцию (угнетается остеокластиче-ская активность, уменьшается количество остеокластов), способствует реабсорбции кальция в дистальных почечных канальцах. Кроме того, он влияет на органический состав костной ткани, подавляя распад коллагена.

Помимо ПТГ и кальцитонина, важную роль в регуляции минерального обмена играет активный метаболит витамина D - $1,25(OH)_2D_3$ (кальцитриол), который действует на те же органы-мишени, что и ПТГ. Примерно 80% витамина D образуется эндогенно и только 20% поступает из экзогенных источников (например, яйца, кисломолочные продукты, сливочное масло, печень рыб). Для реализации своего биологического действия витамин D, поступающий с пищей (эргокальциферол) и под воздействием ультрафиолетового света образующийся в коже из 7-диги-дрохолестерола (холекальциферол), после 25-гидроксилирования в печени превращается в $25(OH)D_3$ (кальцидол) - транспортную форму витамина D. После последующего 1α-гидроксилирования в почках при участии фермента 1α-гидроксилазы из $25(OH)D_3$ образуется $1,25(OH)_2D_3$. Регуляция синтеза $1,25(OH)_2D_3$ в почках является непосредственной функцией ПТГ; на его концентрацию по механизму обратной связи влияет содержание активного метаболита витамина D и Ca^{2+}. Снижение уровня сывороточного $25(OH)D_3$ является наиболее информативным показателем дефицита витамина D. Недостаток витамина D может приводить к вторичному ги-перпаратиреозу, что, в свою очередь, вызывает снижение МПК, повышение риска переломов.

Основной механизм, обеспечивающий всасывание 90% кальция, представляет собой витамин-D-зависимый активный транспорт кальция через энтероциты, который активизируется при дефиците витамина. Витамин D играет важную роль во всех основных процессах, протекающих в костной ткани: минерализации, диффе-ренцировке, активности клеток кости; также он стимулирует синтез остеокальцина в остеобластах. Кроме того, эффекты его распространяются на реабсорбцию кальция в костях.

Наряду с основными кальцийрегулиру-ющими гормонами активное влияние на костное ремоделирование оказывают половые стероиды, гормон роста, инсулин, кортизол, тиреоидные гормоны и различные локальные факторы роста.

Ведущие факторы риска развития остеопороза

1. Низкая МПК - один из наиболее значимых факторов риска остеопороза.

2. Пол. Женщины имеют более высокий риск развития остеопороза. Это связано с большей продолжительностью жизни, особенностями гормонального статуса, в основном связанным с периодом менопаузы, а также с меньшей общей костной массой. Увеличение риска переломов у женщин в сравнении с мужчинами специалисты связывают также с отличием в геометрии соответствующих участков скелета. У мужчин шейка бедра короче, а шеечно-диафизарный угол больше.

3. Возраст. Снижение МПК начинается с 45-50 лет, однако значимое увеличение риска развития остеопороза связывают с возрастом 65 лет и старше. Следовательно, возраст 65 лет и старше необходимо учитывать как фактор риска переломов костей.

4. Генетический фактор. Семейный анамнез остеопороза - предиктор более низкой МПК. При сборе анамнеза учитывается также наличие кифоза и перелома при минимальной травме у родственников (матери, отца и сестер) в возрасте после 45-50 лет.

5. Масса тела. Низкая масса или низкий ИМТ - предиктор низкой МПК и фактор риска переломов. Увеличение риска переломов отмечается при ИМТ <20 кг/м^2, массе тела менее 57 кг. Важное значение имеет также потеря массы тела более 10% массы в возрасте старше 25 лет.

6. Предшествующие переломы. Наличие предшествующих переломов в анамнезе, которые произошли при минимальной травме, - наиболее значимый фактор риска остеопороза и остеопоротических переломов, имеющий большее значение, чем МПК.

7. Гипогонадизм. Дефицит половых гормонов увеличивает риск остеопороза у лиц обоих полов. У женщин с ранней и преждевременной менопаузой (до 40 и 40-45 лет соответственно), хирургической менопаузой использование гормо-нозаместительной терапии эстрогенами позитивно в отношении более высокого уровня МПК по сравнению с не получающими терапию.

8. Курение. В исследованиях выявлено снижение МПК у курящих в сравнении с некурящими. Увеличение риска переломов бедра отмечено у курящих женщин.

9. Витамин D. Значимым фактором риска остеопороза является дефицит витамина D, который играет важную роль в обеспечении абсорбции кальция и обменных процессах в костной ткани.

10. Потребление кальция. Отмечено снижение риска переломов при адекватном потреблении кальция с пищей. Адекватное потребление кальция необходимо на протяжении всей жизни.

11. Злоупотребление алкоголем. Фактором риска остеопороза и переломов является потребление более 36 мл/сут в пересчете на чистый этанол. Влияние алкоголя на остеогенез связано с его прямым анти-пролиферативным эффектом на остеобласты. На фоне хронического злоупотребления алкоголем отмечается изменение уровней кальцитонина, ПТГ и витамина D, нарушение абсорбции кальция и витамина D. В увеличении риска переломов играет роль также повышение частоты падений.

12. Раса. Риск развития остеопороза у женщин европеоидной расы в 2,5 раза выше, чем у женщин других рас.

Таким образом, можно выделить модифицируемые факторы риска, на которые потенциально можно влиять, и немодифи-цируемые, то есть неизменяемые факторы (представлены в табл. 8.1).

Таблица 8.1. Факторы риска развития остеопороза

Модифицируемые факторы риска	Немодифицируемые факторы риска
Низкая физическая активность	Низкая МПК
Курение	Женский пол
Недостаточное потребление кальция	Возраст старше 65 лет
Дефицит витамина D	Белая (европеоидная) раса

Низкий ИМТ и/или низкая масса тела	Семейный анамнез остеопороза и/или переломов при низком уровне травм у родственников в возрасте 50 лет и старше
Злоупотребление алкоголем	Предшествующие переломы
Склонность к падениям	Гипогонадизм
	Ранняя и хирургическая менопауза у женщин
	Глюкокортикоидные препараты
	Длительная иммобилизация

Факторы риска падений

Падения - независимый фактор риска переломов. Большинство переломов проксимального отдела бедра и дистального отдела предплечья возникает вследствие падений.

С риском падений ассоциируются:

■ немощность/саркопения (слабость, невозможность подняться со стула без посторонней помощи);

■ снижение физической активности (медленное вставание, низкая скорость ходьбы, снижение силы четырехглавой мышцы бедра);

■ нарушение сна;

■ нарушения слуха;

■ вестибулярные расстройства;

■ использование препаратов, влияющих на неврологический статус;

■ концентрация фолатов в плазме крови. У женщин с низким их уровнем (<2,9 nM) по сравнению с высоким уровнем (I6,6 nM) отмечалось повышение риска переломов бедра;

■ нарушение зрения;

■ деменция;

■ падения в прошлом.

Таким образом, поскольку падения увеличивают риск переломов, то предупреждение падений является эффективным способом предупреждения переломов.

Классификация

См. рис. 8.1.

Рис. 8.1. Классификация остеопороза

Клиническая картина

До развития низкотравматического перелома остеопороз не имеет клинических проявлений. Рентгенологически подтвержденные переломы тел позвонков (даже если они совершенно бессимптомны), переломы бедра и других крупных костей скелета являются признаком изменения структуры и снижения прочности кости и значимым предиктором новых переломов тел позвонков и других костей скелета, поэтому наличия перелома при минимальной травме достаточно для установления диагноза остеопороз и назначения лечения. Отдельного внимания заслуживают клинические проявления низкотравматических переломов тел позвонков, которые длительно могут оставаться не-диагностированными. Компрессионные переломы тел позвонков сопровождаются болью или чувством усталости в спине, снижением роста, а также, в случае развития множественных компрессионных деформаций, целым рядом клинических проявлений.

■ Измерение роста и массы тела пациента с расчетом ИМТ. При фиксации результатов роста необходимо уточнить максимальный рост в молодом возрасте (25 лет) и/или при последнем предыдущем измерении роста. При снижении роста на 2 см и более за 1-3 года или на 4 см и более за жизнь необходимо заподозрить компрессионный(ые) перелом(ы) тела позвонка.

■ Наличие складок кожи на спине и боках (симптом «лишней кожи»), уменьшение расстояния между реберными дугами и гребнями подвздошных костей меньше ширины 2 пальцев являются физи-кальными признаками компрессионных переломов тел позвонков.

■ При измерении роста следует обратить внимание на невозможность полностью распрямиться, появление расстояния от стены до затылка, что является симптомом компрессионных переломов тел позвонков.

■ Характерная кифотическая деформация грудной клетки, относительное увеличение живота в объеме («выпячивание» передней брюшной стенки), относительное удлинение конечностей и укорочение грудной клетки являются симптомами множественных компрессионных деформаций тел позвонков.

Диагностика

В клинической практике диагностика остеопороза основывается на количественной оценке костной массы, которая проводится при двухэнергетической рентгеновской абсорбциометрии (ДЭРА; dual-energy X-ray absorbtiometry). При измерении МПК следует использовать исследование осевой ДЭРА позвоночного столба и бедренной кости.
Диагностику остеопороза проводят на основании денситометрического исследования в области поясничных позвонков и проксимального отдела эпифиза бедра.

Сравнение с нормой проводится обычно по двум показателям: сравнение с нормальной пиковой костной массой (молодые женщины 25-30 лет) (Т-критерий) и сравнение с возрастной нормой (Z-критерий). Результат сравнения предоставляется в виде стандартного отклонения и в процентах к соответствующим нормативным значениям.

Согласно рекомендациям ВОЗ, диагностика остеопороза проводится на основании Т-критерия: в пределах нормы находятся значения не выше +2,5 и не ниже -1 стандартного отклонения (СО), значения <-1 СО, но >-2,5 СО считаются остеопенией, а значения ≤2,5 СО при наличии хотя бы одного низкоэнергетического перелома - тяжелым остеопорозом.

Рекомендуется проводить денсито-метрию всем женщинам старше 65 лет и мужчинам старше 70 лет, а также женщинам в постменопаузе моложе 65 лет и мужчинам 50-70 лет при наличии у них клинических факторов риска.

Во многих странах мира, в том числе в России, скрининг для выявления групп с высокой вероятностью переломов рекомендован с использованием алгоритма оценки индивидуальной 10-летней вероятности переломов (FRAX) среди всех женщин в постменопаузе и мужчин старше 50 лет. Данный алгоритм является калькулятором, стандартизированным для каждой популяции, которым можно воспользоваться на сайте http://www.shef. ac.uk/FRAX. При этом с помощью данного инструмента предусмотрена оценка риска перелома как в сочетании с данными ден-ситометрии, так и без них (рис. 8.2).

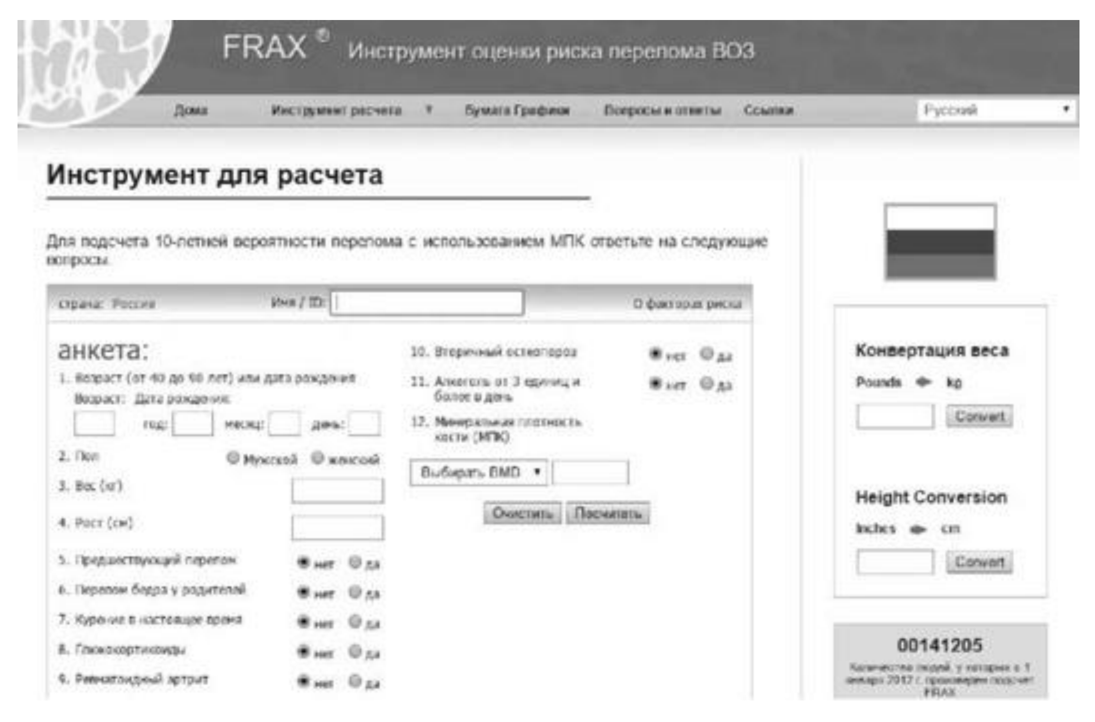


Рис. 8.2. Инструмент оценки риска переломов

В алгоритм FRAX включены следующие факторы.

■ Пол.

■ Возраст.

■ Низкая масса тела (<57,6 кг USA).

■ Курение.

■ Чрезмерное употребление алкоголя (3 порции/сут и более).

■ Вторичные причины остеопороза: СД 1-го типа, несовершенный остеогенез взрослых, длительно нелеченый тиреотоксикоз, гипогонадизм или преждевременная менопауза (<40 лет), хроническое недоедание или мальабсорбция и хроническая болезнь печени.

■ Предшествующий остеопоротический перелом (включая переломы позвонков с клинической картиной и без нее) (низкоэнергетические переломы, исключение - переломы пальцев конечностей, костей черепа) после 50 лет.

■ Переломы бедра у родителей в анамнезе.

■ Пероральный прием ГК ≥ 5 мг/сут в эквиваленте преднизолона в течение >3 мес (вне зависимости от давности).

■ РА.

Проведение двухэнергетической рентгеновской денситометрии (DXA) рекомен-

довано лицам с индивидуальной 10-летней вероятностью переломов (FRAX) в интервале между низкой и высокой вероятностью переломов (оранжевая зона, «измерить DXA»), т.е. когда назначение терапии остеопороза сомнительно.

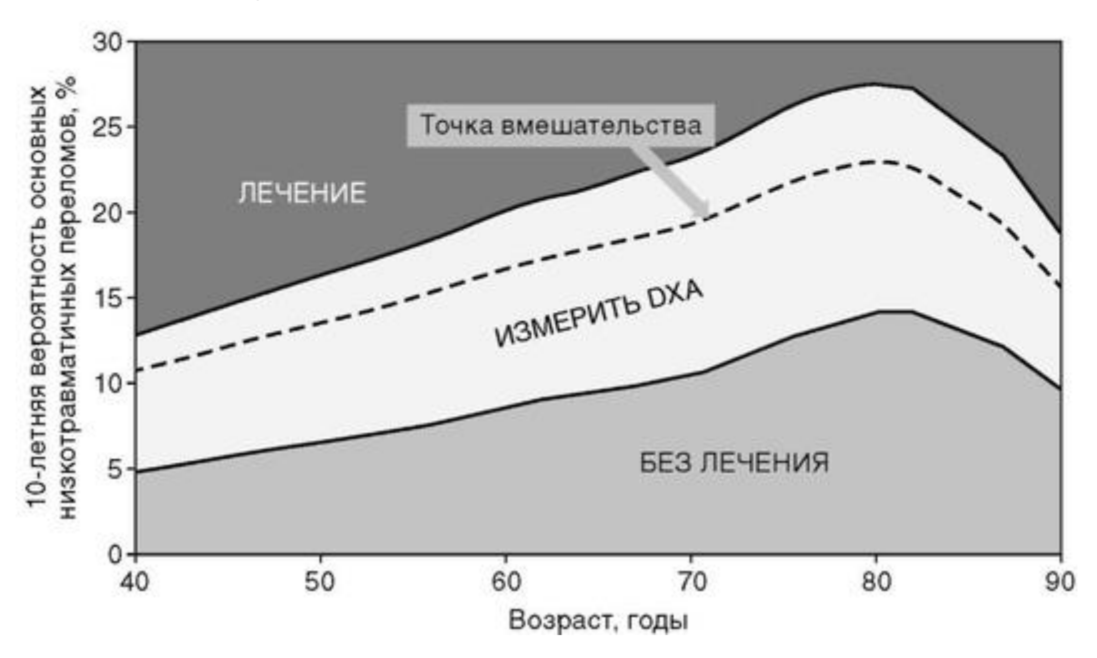


Рис. 8.3. 10-летняя вероятность основных низкотравматичных переломов, %

Лабораторная диагностика

Методы оценки состояния метаболизма костной ткани:

- показатели кальций-фосфорного обмена;
- биохимические маркеры костного метаболизма.

В первой группе можно выделить обязательные методы исследования, а также исследования, выполняемые по показаниям (определение ПТГ, выполняемое для дифференциальной диагностики остеопороза и первичного и вторичного гиперпаратиреоза, и метаболитов витамина D - для дифференциальной диагностики с остеомаляцией) (табл. 8.2).

Ко второй группе относятся метаболиты, которые образуются в процессе ремоделирования костной ткани. Концентрация этих продуктов в сыворотке крови отражает скорость формирования кости. К маркерам костного формирования относятся остеокальцин, карбокси- и аминотерминальные пропептиды про-коллагена типа I (P1CP, P1NP), общая ЩФ и ее костный изофермент (bALP). Во время резорбции костной ткани остеокластами образуются продукты деградации костной ткани, которые также выделяются в циркулирующую кровь и в последующем выводятся с мочой. К маркерам костной резорбции относятся N- и C-телопептиды молекул коллагена I типа.

Маркеры образования и резорбции костной ткани в настоящее время используются для оценки скорости обмена кости и спаренности процессов ремоделирова-ния. Ускорение костного обмена и разобщение процессов ремоделирования ведут к потерям костной ткани, развитию осте-опении и остеопороза, осложняющихся переломами (табл. 8.3).

Дифференциальная диагностика

После установления факта остеопороза по данным ДЭРА, при осмотре и обследовании пациентов необходимо исключать вторичные причины остеопороза.

Для этого нужно тщательно собирать анамнез, а также обращать внимание на возможные заболевания и состояния, которые могут привести к развитию остеопороза (табл. 8.4).

Таблица 8.2. Лабораторные показатели минерального обмена

Обязательный набор исследований при диагностике остеопороза	Дополнительные исследования
Кальций общий, ионизированный крови	ПТГ
Фосфор крови	25(OH)D
Общая ЩФ крови	
Изучение суточной экскреции кальция и фосфора или их исследование в моче натощак по отношению к экскреции креатинина	

Таблица 8.3. Биохимические маркеры костного ремоделирования

Маркеры костеобразования	Маркеры костной резорбции
Костно-специфическая ЩФ крови	С- и N-концевые телопептиды коллагена 1-го типа (β CrossLaps) крови
Остеокальцин крови	Дезоксипиридолин (ДПИД) мочи
N-концевой проколлаген 1-го типа (P1NP) крови	

Лечение

Цели терапии:

■ снижение риска будущих переломов при первичной профилактике;

■ предотвращение новых переломов при вторичной профилактике;

■ прекращение (замедление) потери костной массы или ее прирост;

■ нормализация процессов костного ремо-делирования;

■ уменьшение болевого синдрома;

■ расширение двигательной активности;

■ улучшение качества жизни пациента. *В целях снижения риска переломов все*

фармакологические схемы должны сопровождать мероприятия по питанию и образу жизни, а также профилактике падений.

Немедикаментозное лечение

Физические нагрузки, адекватные состоянию пациента, уменьшают потерю мышечной ткани (саркопению), увеличивают координацию движений, тем самым снижая риск падений, способствуют уменьшению болевого синдрома. Принципами являются *регулярность* выполнения упражнений (силовые упражнения, упражнения на растяжение, тренировка равновесия) и *безопасность* выполнения упражнений (профилактика падений, ущемлений, возможно использование корсетов, выполнение упражнений в горизонтальном положении, с помощью специальных ковриков, мячей, устройств для уменьшения осевой нагрузки на позвоночник, ограничение резких движений, скручиваний).

Симптоматическое лечение

Уменьшение болевого синдрома (анальгетики, НПВП), мышечно-тонического синдрома (миорелаксанты).

Патогенетическое лечение

Препараты для лечения остеопороза, в зависимости от механизма их действия, делятся на преимущественно снижающие резорбцию костной ткани (бисфосфона-ты, эстрогены, селективные модуляторы эстрогенных рецепторов, кальцитонин) и

преимущественно усиливающие костео-бразование (ПТГ и его фрагменты, анаболические стероиды, андрогены).

Препаратами для профилактики и лечения остеопороза являются нативный витамин D, его активные метаболиты и соли кальция (табл. 8.5).

Таблица 8.4. Причины вторичного остеопороза у взрослых

Эндокринные или метаболические причины	Условия питания и гастроинтестинальные синдромы	ЛС
Акромегалия. СД. Дефицит гормона роста. Гиперкортицизм. Гиперпаратиреоз. Тиреотоксикоз. Гипогонадизм. Гипофосфатазия. Порфирия. Беременность	Алкоголизм. Нервная анорексия. Дефицит кальция. Хронические болезни печени. Мальабсорбционные синдромы. Недоедание (включая целиакию). Кистозный фиброз, болезнь Крона и резекция желудка. Парентеральное питание. Дефицит витамина D	Противоэпилептические препараты (ПЭП). Ингибиторы ароматазы. Химиотерапия. Иммунодепрессанты. Депо-Провера. ГК. Аналоги гонадотропин-рилизинг-гормона. Гепарин. Литий. Ингибиторы протонного насоса. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС). Препараты гормонов ЩЖ (в супрафизио-логических дозах)
Нарушение метаболизма коллагена	Ревматологические и гематологические	Другие
Синдром Элерса-Данлоса. Гомоцистинурия. Синдром Марфана. Несовершенный остеогенез	Анкилозирующий спондилоартрит. Гемофилия. Миелома и некоторые виды рака. РА. Системный мастоцитоз. Талассемия	СПИД/ВИЧ. ХОБЛ. Иммобилизация. Гиперкальциурия. Депрессия. Почечная недостаточность. Болезнь Гоше. Трансплантация органов

Таблица 8.5. Схемы лечения дефицита и недостаточности витамина D

Доза колекальциферола	Примеры схем лечения
Дефицит витамина D (25(OH)D менее 20 нг/мл) - суммарная насыщающая доза колекальци-ферола - 400 000 МЕ	
1 50 000 МЕ еженедельно в течение 8 нед внутрь	*Колекальциферол: 100 капель в неделю или по 50 капель 2 раза в неделю - 8 нед*
2 200 000 МЕ ежемесячно в течение 8 нед внутрь	*Колекальциферол: 10 мл (1 флакон) внутрь 1 раз в месяц - 2 мес*
3 150 000 МЕ ежемесячно в течение 3 мес внутрь	*Колекальциферол: 10 мл (1 флакон) внутрь 1 раз в месяц - 3 мес*
4 7000 МЕ в день - 8 нед внутрь	*Колекальциферол: 14 капель в день - 8 нед*
Недостаточность витамина D (25(OH)D от 20 до 30 нг/мл) - суммарная насыщающая доза колекальциферола - 200 000 МЕ	

1 50 000 МЕ еженедельно в течение 4 нед внутрь	*Колекальциферол: 100 капель в неделю или по 50 капель 2 раза в неделю - 4 нед*
2 200 000 МЕ однократно внутрь	*Колекальциферол: 10 мл (1 флакон) внутрь однократно*
3 150 000 МЕ однократно внутрь	*Колекальциферол: 10 мл (1 флакон) внутрь однократно*
4 7000 МЕ в день - 4 нед внутрь	*Колекальциферол: 14 капель в день - 4 нед*
Поддержание уровней витамина D >30 нг/мл	
1 1000-2000 МЕ ежедневно внутрь	*Колекальциферол: 2-4 капли в сутки*
2 7000-14 000 МЕ однократно в неделю внутрь	*Колекальциферол 14-28 капель однократно в неделю*

При выборе терапии учитывают причины развития остеопороза, степень и скорость потери массы кости, наличие предшествующих переломов костей, предпочтения пациентов в форме и кратности доставки лекарственного вещества, противопоказания и ограничения в зависимости от состояния пациента и наличия сопутствующих заболеваний. Длительность лечения первичного остеопороза - не менее 3, при тяжелом течении - 5 лет. Критерием эффективности терапии является снижение частоты новых переломов костей.

Препараты для патогенетического лечения, разрешенные к применению в России, включены в табл. 8.6.

Показания к госпитализации и хирургическому лечению.

1. Периферические переломы, требующие хирургического лечения. Особым случаем является низкотравматический перелом бедра, при котором рекомендуется хирургическое лечение в течение первых 48 ч с последующей ранней активизацией пациента.

2. Компрессионные переломы тел позвонков с выраженным болевым синдромом (в том числе, для кифопластики).

Таблица 8.6. Препараты для лечения остеопороза, зарегистрированные в России

Группа препаратов/показания	Название препаратов	Дозы	Нежелательные явления	Противопоказания
Бисфосфонаты у женщин с пост-менопаузальным остеопорозом (алендроно-вая кислота, ризедронат[р], ибандронат[р], золедроновая кислота), у мужчин с осте-опорозом (ален-дроновая кислота, ризедронат[р], золедроновая кислота), глюко-кортикоидным остеопорозом (алендроно-вая кислота, ризедронат[р], золедроновая кислота)	Алендроновая кислота	70 мг 1 таблетка для приема внутрь 1 раз в неделю утром натощак за 30 мин до еды	Для внутривенных бисфосфо-натов: гриппопо-добная реакция (возможно развитие реакции и при приеме таблетированных препаратов, но реже) в ответ на введение препарата. Для пероральных бисфосфонатов: со стороны желудочного тракта (трудности при глотании, эзофагит и гастрит) встречаются при применении пероральных препаратов из группы бис-фосфонатов, внутривенные бисфосфонаты не оказывают влияния	Гипокальциемия, тяжелые нарушения функции почек (КК <35 мл/ мин), нарушения минерального обмена (остеомаляция, гипофосфатазия, гипофосфатемия и т.д.), беременность, лактация, возраст до 18 лет. Для пероральных бисфосфонатов: стриктуры или ахалазии пищевода и другие состояния, затрудняющие проходимость пищевода; неспособность больного находиться в

			на ЖКТ На фоне длительного применения бисфосфонатов для лечения осте-опороза были зарегистрированы случаи остео-некроза челюсти	вертикальном положении (сидеть или стоять) в течение 30 мин; с осторожностью при заболеваниях ЖКТ в фазе обострения (дис-фагия, эзофагит, гастрит, дуоденит ЯБ желудка и ДПК)
Группа препаратов/показания	Название препаратов	Дозы	Нежелательные явления	Противопоказания
Моноклональное АТ к RANKL у женщин с постменопаузальным остеопорозом, у мужчин с остео-порозом, а также для предупреждения потери костной массы и переломов при отсутствии костных метастазов у женщин, получающих терапию ингибиторами ароматазы по поводу рака молочной железы и у мужчин с раком предстательной железы, получающим гормон-депривационную терапию	Деносумаб	60 мг 1 раз в 6 мес п/к Дополнительно рекомендуется лицам с большей потерей МПК в кортикальной кости (шейка бедра, лучевая кость), у лиц с компрометированной функцией почек, а также у пациентов, у которых лечение бисфосфонатами было неэффективным или не удалось достичь желаемой прибавки МПК	Редко: экзема, метеоризм, воспаление подкожной жировой клетчатки (в том числе рожистое воспаление), атипичные переломы бедра. Крайне редко: остеонекроз нижней челюсти, при лечении пациентов, страдающих онкологическими заболеваниями с метастатическим поражением скелета (при более высоких дозах препарата)	Гипокальциемия, повышенная чувствительность к препарату. Беременность или кормление грудью
Генно-инженерный фрагмент молекулы ПТГ (1-34 ПТГ) относится к анаболической терапии остеопороза для лечения остеопороза у мужчин; для предупреждения переломов тел позвонков при глюкокортикоид-ном остеопорозе у лиц с крайне высоким риском низкотравматических переломов, пациентов с неэффективностью предшествующей терапии, а также непереносимостью альтернативного лечения	Терипаратид	Подкожные инъекции в дозе 20 мкг 1 р/сут, ежедневно	Головокружение и судороги в ногах. Умеренная транзиторная гиперкальциемия	Гиперкальцие-мия, необъяснимое повышение ЩФ, первичный гиперпаратиреоз, болезнь Педжета, остеогенная саркома, незакрытые зоны роста, облучение скелета в анамнезе, злокачественные новообразования костной ткани или метастатическое поражение кости

Мониторирование терапии остеопороза

Контроль за эффективностью терапии осуществляется с помощью нескольких инструментов.

1. Контроль за МПК - проводится с помощью ДЭРА, однако отмечено, что снижение риска переломов опережает увеличение показателей МПК. Исследование проводится не ранее чем через 1 год от начала терапии.

2. Исследование маркеров костного ре-моделирования - проводится путем определения маркеров костеобразо-вания (P1NP) и костной резорбции [β-сывороточный С-терминальный те-лопептид коллагена 1-го типа (βCTX)], которые являются более ранними критериями адекватности терапии.

Литература

1. Остеопороз. Краткое руководство для врачей / О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 224 с.

2. Федеральные клинические рекомендации по диагностике, лечению и профилактике остеопороза / Г.А. Мельниченко, Ж.Е. Белая, Л.Я. Рожинская, Н.В. То-ропцова, Л.И. Алексеева, Е.В. Бирюкова, Т.А. Гребенникова, Л.К. Дзеранова, А.В. Древаль, Н.В. Загородний, А.В. Ильин, И.В. Крюкова, О.М. Лесняк, Е.О. Мамедова, О.А. Никитинская, Е.А. Пигарова, С.С. Родионова, И.А. Скрипникова, Н.В. Тарбаева, Л.Я. Фарба, Т.Т. Цориев, Т.О. Чернова, С.В. Юренева, О.В. Яку-шевская, И.И. Дедов. 2017 г.

3. Эндокринология. Национальное руководство / Под редакцией акад. РАН и РАМН И.И. Дедова, чл.-корр. РАМН Г.А. Мельниченко. 2016. С. 563-579.

4. Эндокринология: типичные ошибки практического врача / Г.А. Мельниченко, О.В. Удовиченко, А.Е. Шведова. 2016.С. 152-153.

5. Tarantino U., Iolascon G., Cianferotti L. et al. Clinical guidelines for the prevention and treatment of osteoporosis: summary statements and recommendations from the Italian Society for Orthopaedics and Traumatology // J Orthop Traumatol. 2017. Vol. 18, Suppl 1. S3-S36. doi: 10.1007/s10195-017-0474-7

Остеоартрит

Остеоартрит (ОА) - гетерогенная группа заболеваний различной этиологии, но со сходными биологическими, морфологическими и клиническими исходами, при которых в патологический процесс вовлекается не только суставной хрящ, но и все структуры сустава - субхондральная кость, связки, суставная капсула, синовиальная мембрана и периартикулярные мышцы. ОА характеризуется клеточным стрессом и деградацией экстрацеллюлярного матрикса всех тканей сустава, возникающих на фоне макро- и микроповреждений, при этом активируются патологические адаптивные восстановительные ответы, включая провоспалитель-ные пути иммунной системы.

Эпидемиология

ОА - наиболее распространенное заболевание суставов, клинические симптомы которого наблюдаются более чем у 20% населения земного шара. По данным официальной статистики РФ, распространенность ОА за последние годы возросла на 35%, а дегенеративные заболевания позвоночника и суставов составили более 75% всех болезней костно-мышечной системы. ОА встречается у каждого третьего пациента в возрасте от 45 до 64 лет и у 60-70% - старше 65 лет, причем соотношение мужчин и женщин составляет 1:3, а при ОА тазобедренных суставов 1:7. ОА значительно ухудшает качество жизни больных и является одной из основных причин

временной и стойкой потери трудоспособности в обществе. По данным ВОЗ, ОА коленных суставов находится на 4-м месте среди основных причин нетрудоспособности у женщин и на 8-м месте у мужчин.

Этиология и патогенез

Развитие и прогрессирование ОА являются следствием взаимодействия биологических, механических, биохимических и молекулярных факторов, нарушающих нормальный цикл синтеза и деградации хондро-цитов, компонентов экстрацеллюлярного матрикса суставного хряща и субхондральной кости. Хронический воспалительный процесс в синовиальной оболочке способствует изменению метаболизма хондроцитов и нарушению баланса между анаболическими (синтетическими) и катаболическими (деструктивными) процессами с преобладанием последних.

Таблица 8.7. Факторы риска остеоартрита

I. Генетические	• Женский пол. • Мутации гена коллагена II *(COL2A1)*. • Этническая принадлежность. • Врожденная патология костей и суставов
II. Приобретенные	• Пожилой возраст. • Избыточная масса тела. • Снижение уровня женских половых гормонов. • Нарушения развития или приобретенные заболевания костей и суставов. • Хирургические вмешательства на суставах
III. Факторы внешней среды	• Профессиональные факторы. • Интенсивные физические нагрузки, занятия спортом. • Травмы суставов в анамнезе

ОА - мультифакториальное заболевание, развитию которого способствуют многочисленные конституциональные, генетические, локальные и внешнесредовые факторы (табл. 8.7).

Классификация

Статистическая по МКБ-10

М15 Первичный генерализованный остеоартроз. М15.1 Узлы Гебердена. М15.2 Узлы Бушара. М16 Коксартроз. М17 Гонартроз.

М18 Артроз I запястно-пястного сустава.

М19 Другие остеоартрозы. Клиническая классификация ОА

1. Первичный (идиопатический) ОА.

■ А. Локальный (поражение <3 различных суставных групп).

- Суставы кистей.

- Суставы стоп.

- Коленные (гонартроз).

- Тазобедренные суставы (коксар-троз).

- Плечевые.

- Суставы позвоночника.

■ Б. Генерализованный (полиостеоар-троз): поражение >3 суставных групп.

2. Вторичный ОА.

■ Посттравматический.

■ Врожденные, приобретенные или эндемические заболевания (болезнь Пертеса, болезнь Кашина-Бека, синдром гипермобильности и др.).

■ Метаболические болезни (охроноз, ге-мохроматоз, болезнь Вильсона-Коновалова, болезнь Гоше).

■ Эндокринопатии (СД, акромегалия, ги-перпаратиреоз, гипотиреоз).

■ Нарушение статики суставов (плоскостопие, искривление ног, деформации позвоночника).

■ Болезни отложения кальция (пирофос-фатная артропатия).

■ Невропатии (болезнь Шарко).

■ Другая патология костей и суставов (асептический некроз, РА, болезнь Пед-жета и др.).

По наличию коморбидных состояний.

1. ОА без коморбидности.

2. ОА с коморбидностью.

Наиболее частые коморбидные состояния: ИБС, АГ, СД, ожирение и др.

В зависимости от локализации, ведущего патогенетического механизма развития и клинико-анатомической формы заболевания выделяют следующие фенотипы ОА.

■ Возраст-ассоциированный.

■ Воспалительный.

■ Посттравматический.

■ Хрящевой.

■ Метаболический.

■ Биомеханический.
■ Генетический.

Клиническая картина

Основные клинические симптомы ОА.

1. Боль в суставах.

2. Ограничение движений.

3. Утренняя скованность.

4. Крепитация (хруст) в суставах при движении.

5. Дефигурация или деформация суставов.

6. Болезненность при пальпации.

7. Неустойчивость/нестабильность.

8. Нарушение функции суставов. *Типы боли при ОА.*

1. *«Механический» тип* характеризуется возникновением боли под влиянием дневной физической нагрузки и стиханием за период ночного отдыха, что связано со снижением амортизационных способностей хряща и костных подхрящевых структур. Это самый частый тип болей при ОА.

2. *Непрерывные тупые ночные боли* чаще в первой половине ночи связаны с венозным стазом в субхондральной спонгиозной части кости и повышением внутрикостного давления.

3. *«Стартовые» боли* кратковременные (15-20 мин), возникают после периодов покоя и проходят на фоне двигательной активности. «Стартовые боли» обусловлены трением суставных поверхностей, на которых оседает детрит - фрагменты хрящевой и костной деструкции. При первых движениях в суставе детрит выталкивается в завороты суставной сумки.

4. *Постоянные боли* обусловлены рефлекторным спазмом близлежащих

мышц, а также развитием реактивного синовита.

5. *«Блокадная боль»* - внезапно возникающая резкая боль, блокирующая движения в суставе, обусловленная периодическим ущемлением секвестра хряща (суставной «мыши»).

Диагностика

Диагностика ОА базируется на классификационных критериях ОА Американской коллегии ревматологов (ACR) для различных групп суставов, представляющих собой совокупность клинико-лабора-торных и рентгенологических признаков заболевания (табл. 8.8).

Таблица 8.8. Классификационные критерии остеоартроза коленных суставов

Признаки	Оценка
Клинические критерии 1. Боль в коленном суставе + 2. Возраст старше 50 лет. 3. Утренняя скованность (≤30 мин). 4. Крепитация. 5. Боль при пальпации. 6. Костные разрастания. 7. Отсутствие гипертермии	1 + 3 других критерия из 6 (2, 3, 4, 5, 6, 7). Чувствительность - 95%. Специфичность - 69%. 1 + 4 других критерия из 6 (2, 3, 4, 5, 6, 7). Чувствительность - 84%. Специфичность - 89%
Комбинация клинических и рентгенологических критериев 1. Боль в коленном суставе + 2. Остеофиты на рентгенограмме. 3. Возраст старше 50 лет. 4. Утренняя скованность (≤30 мин). 5. Крепитация	1 и 2 + 1 критерий из 3 (3, 4, 5). Чувствительность - 91%. Специфичность - 86%.

Диагностические критерии ОА тазобедренных суставов. Для постановки диагноза ОА тазобедренного сустава *необходимо наличие боли в тазобедренном суставе и двух признаков из следующих трех.*

1. Остеофиты в области бедренной головки и/или вертлужной впадине.

2. Сужение суставной щели.

3. СОЭ ≤20 мм/ч (по Вестегрену). Диагностические критерии ОА коленных суставов (Altman R. et al., 1986)

Классификационные критерии ОА суставов кистей (ACR, 1990 г.)

1. Боли и скованность в кистях.

2. Увеличение объема 2 и более из 10 выбранных суставов кистей (двустороннее поражение 2 и 3 дистальных межфаланговых суставов, 2 и 3 проксимальных межфаланговых суставов и 1 пястно-запястного сустава).

3. Отек <3 пястно-фаланговых суставов..

4. Увеличение объема 2 и более дистальных межфаланговых суставов.

5. Деформации 2 и более из 10 выбранных суставов кистей.

Диагноз ОА устанавливается при наличии 1, 2, 3, 4 или 1, 2, 3, 5 критериев. Чувствительность 92%, специфичность 98%.

Полиостеоартроз диагностируется при наличии симметричного двустороннего поражения не менее 4 различных групп суставов, включая дистальные и проксимальные межфаланговые суставы кистей. Данная форма заболевания встречается преимущественно у лиц женского пола и сопровождается тен-допатиями, периартритами и дископа-тиями.

Спондилоартроз - разновидность ОА с локализацией дегенеративного процесса в позвонково-двигательном сегменте позвоночника (в том числе фасеточных суставах).

Особенности боли в спине при спонди-лоартрозе:

■ боль преимущественно двусторонняя;

■ локализуется паравертебрально, а не по средней линии;

■ отсутствует при наклоне вперед, но максимально выражена при попытке разгибания позвоночника.

План обследования больного остеоартритом

Основные исследования.
■ Клинический анализ крови (с определением СОЭ).

■ Биохимический анализ крови (общий белок, креатинин, ХС, ЛПВП, ЛПНП, ТГ, КФК, глюкоза, общий билирубин, АЛТ, АСТ, мочевая кислота, кальций, ЩФ, СРБ).

■ Исследование синовиальной жидкости (при наличии выраженного синовита)

с целью проведения дифференциальной диагностики.

■ Рентгенография суставов и позвоночника

Дополнительные.

■ РФ и антитела к циклическому цитрул-линированному пептиду (АЦЦП) в сыворотке крови (для исключения РА).

■ УЗИ суставов и мягких тканей.

■ МРТ суставов и мягких тканей.

■ Артроскопия.

Рентгенография остается наиболее простым и общедоступным методом исследования суставов, позволяющим провести оценку анатомических изменений структуры костей при ОА (рис. 8.4).

■ *При ОА коленных суставов* рекомендовано выполнять рентгеновский снимок в переднезадней и боковой проекциях в положении стоя, для исследования пателлофеморального сустава - снимок в боковой проекции при сгибании.

■ *При подозрении на ОА тазобедренного сустава* рекомендовано проводить рентгенологическое исследование костей таза с захватом обоих тазобедренных суставов.

■ *При ОА мелких суставов кистей* рекомендовано проводить обзорную рентгенографию суставов 2 кистей в прямой проекции на одной пленке.

У лиц старше 40 лет с болью в коленных суставах, возникающей при нагрузке, сопровождающейся непродолжительной утренней скованностью, функциональными нарушениями, одним или несколькими типичными проявлениями, выявляемыми при осмотре *(крепитация, ограничение движений, увеличение размеров сустава), диагноз ОА коленного сустава возможен без рентгенологического исследования.*

Эрозивный ОА характеризуется субхондральными эрозиями в проксимальных и дистальных межфаланговых суставах кистей (симптомы «крыльев чайки» и «зубьев пилы») (рис. 8.4).

Примеры формулировки диагноза.

■ Первичный локализованный остеоартрит. Двусторонний гонартроз, стадия III, ФН III. Реактивный синовит правого коленного сустава.

■ Генерализованный остеоартрит, узелковая форма (узелки Гебердена и Бушара). Двусторонний коксартроз, II стадия, ФН II. Двусторонний гонартроз, стадия III, ФН III. Посттравматический артроз правого локтевого сустава. Спондилоартроз грудного и пояснично-крестцового отделов позвоночника. ■ СД 2 типа. Диабетическая остеоартропатия с поражением коленных и плечевых суставов.

Рис. 8.4. Рентгенологические стадии остеоартрита (критерии Kellgren и Lawrence, 1957 г.). Стадия I - сомнительные рентгенологические признаки (а); стадия II - минимальные изменения - небольшое сужение суставной щели, единичные остеофиты (б); стадия III - умеренное сужение суставной щели, множественные остеофиты (в); стадия IV - суставная щель значительно сужена или отсутствует, склероз субхондральной кости, грубые остеофиты (г)

Дифференциальная диагностика

Проведение дифференциальной диагностики требуется при наличии «красных флагов» или симптомов тревоги:

■ выраженное местное воспаление;

■ гипертермия и эритема над поверхностью сустава;

■ прогрессирующая боль независимо от движения, интенсивная ночная боль. При наличии данных симптомов необходимо исключить *микрокристаллические артриты, септический артрит, опухолевые заболевания кости и мягких тканей*

Полиостеоартрит с поражением суставов кистей необходимо дифференцировать с *РА.* У лиц пожилого возраста возможно сочетание этих двух заболеваний.

Моно-олигоартритический характер поражения суставов требует исключения заболеваний суставов из группы сероне-гативных спондилоартропатий [реактивный артрит (РеА), псориатический артрит (ПсА), анкилозирующий спондилоартрит периферическая форма].

Лечение

Наиболее эффективным при ОА является сочетание фармакологических и нефармакологических методов лечения.

Немедикаментозная терапия

■ Обучение больных.

■ Лечебная физкультура, плавание.

■ Коррекция массы тела.

■ Использование специальных приспособлений, ортезов (наколенников, ортопедических стелек и др.).

■ Физиотерапия, акупунктура, массаж, бальнеотерапия (сульфидные, радоновые ванны и т.д.).

Медикаментозное лечение

I. Симптоматические препараты быстрого действия.

1. Анальгетики *парацетамол)* - для купирования легкого или умеренного болевого синдрома при ОА. Максимальная доза парацетамола не должна превышать 3,0 г/сут.

2. НПВП - показаны пациентам, не ответившим на терапию парацетамолом. Используются как *per os,* так и парентерально, а также в виде локальной терапия (мази, кремы, гели).

3. Опиоидные анальгетики *(трамадол)* - применяются при неэффективности и/или плохой переносимости НПВП в течение короткого периода. В первые дни по 50 мг/сут с постепенным увеличением дозы до 200- 300 мг/сут.

Таблица 8.9. Селективные и неселективные ингибиторы циклооксигеназы 2 типа

Неселективные ингибиторы ЦОГ	Селективные ингибиторы ЦОГ-2
Диклофенак 50 мг 2 р/день	Мелоксикам 7,5-15 мг/сут
Ибупрофен 400-600 мг 3 р/день	Нимесулид 100 мг 2 р/день
Напроксен 500 мг 2 р/день	Целекоксиб 200 мг 2 р/день
Лорноксикам 12-16 мг/сут	Эторикоксиб 90 мг 1 р/день

II. Симптоматические препараты замедленного действия (структурно-модифицирующие средства - SYSADOA):

■ хондроитина сульфат и глюкозамин в виде моноили комбинированной терапии (табл. 8.10);

■ неомыляемые соединения авокадо/сои (Пиаскледин 300♠);

■ диацереин;

■ препараты гиалуроновой кислоты (Остенил, Синвиск♠, Ферматрон и др.);

■ многокомпонентные препараты, представляющие собой глюкозаминопептид-

ные комплексы (Алфлутоп♠, гликозаминогликан-пептидный комплекс).

Таблица 8.10. Препараты хондроитина и глюкозамина

Действующее вещество	Торговое название
Хондроитина сульфат	Хондроитин♠, Артрадол♠, артрогистанᵖ, Инъектран♠, Артравир♠, Хондроксид♠ и др.
Глюкозамин	Глюкозамин♠, Дона♠, Сустагард Артро♠ и др.
Глюкозамин + хондроитина сульфат	Артра♠, Терафлекс♠, КОНДРОнова♠, Хондроглюксид♠, Хондрофлекс♠ и др.
Мелоксикам + хондроитина сульфат	Хондроксид форте♠▫, Терафлекс Хондрокрем Форте♠ и др.

Глюкозамин + ибупрофен + хондроитина сульфат	Терафлекс Адванс♠ и др.

Примерные схемы терапии. Хондроитина сульфат по 750 мг 2 р/сут - первые 3 нед, затем по 500 мг внутрь 2 р/сут.

Длительность курса - 6 мес. Глюкозамин внутрь по 1500 мг/сут или в/м 2-3 раза в неделю. Курс 4-12 нед, повторяют 2-3 раза в год. Пиаскледин 300♠ 300 мг по 1 капсуле во время еды 4-6 мес. Диацереин 50 мг 1 р/сут, затем по 50 мг 2 р/сут длительно. Препараты гиалуроновой кислоты уменьшают боль, улучшают функцию сустава, но отмечена большая гетерогенность в оценке исходов анализируемых исследований. В настоящее время применяют низкомолекулярные (мол. масса 500-730 килодальтон) и высокомолекулярные (мол. масса 12 000 килодальтон) препараты гиалуроната. Низкомолекулярные и высокомолекулярные препараты демонстрируют одинаковые результаты, эффект длится от 60 дней до 12 мес. Лечение хорошо переносится, очень редко при введении боль в суставе может усиливаться. Производные гиалуроната при ОА применяют для внутрисуставного введения.

Внутрисуставные инъекции пролонгированных ГК показаны при наличии реактивного синовита. Применяют *бетаме-тазон* (2-4 мг), *триамцинолон* (20-40 мг), *метилпреднизолон* (20-40 мг), не более 2-3 раз в год в один сустав.

Хирургическое лечение

■ Эндопротезирование суставов: применяется у пациентов с ОА III-IV рентге-

нологической стадии, при наличии неадекватно контролируемой умеренной или выраженной боли в течение ≥3 мес, тяжелых функциональных нарушениях суставов.

■ Артроскопические манипуляции (лаваж коленных суставов, удаление «суставной мыши» и др.).

■ Остеотомия.

Профилактика

Профилактика ОА включает выявление и своевременную ортопедическую коррекцию врожденных аномалий опорно-двигательного аппарата, исключение длительных статических и механических перегрузок суставов, нормализацию массы тела.

Осложнения и побочные эффекты

Основные осложнения терапии ОА связаны с длительным применением НПВП. При выборе НПВП следует учитывать спектр коморбидности, гастроинтестиналь-ный и кардиоваскулярные риски, нефро-токсичность препаратов данной группы.
Назначение НПВП с учетом гастро-интестинального и кардиоваскулярного риска.

1. Обычный желудочно-кишечный риск.

- Неселективные НПВП.

- ЦОГ2-селективные НПВП (при необходимости ИПП).

2. Повышенный желудочно-кишечный риск.

- ЦОГ2-селективные НПВП с ИПП.

- Избегать неселективных НПВП.

Рис. 8.5. Алгоритм консервативного ведения больных остеоартритом (ОА) в зависимости от коморбидности (OARSI, 2014)

3. Повышенный сердечно-сосудистый риск.

- Предпочтительно назначение на-проксена.

- Избегать высоких доз диклофенака и ибупрофена (в сочетании с низкими дозами ацетилсалициловой кислоты).

- Осторожно с другими неселективными НПВП.

- Избегать ЦОГ2-селективных НПВП.

Литература

1. Денисов Л.Н., Цветкова Е.С., Голубев Г.Ш. и др. Алгоритм лечения остеоартрита коленного сустава Европейского общества по клиническим и экономическим аспектам остеопороза и остеоартрита (ESCEO) применим в российской клинической практике: совместное заключение ведущих российских специалистов и экспертов ESCEO по остеоартриту // Научно-практическая ревматология. 2016. Т. 54, № 6. С. 641-653.

2. Клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. Е.Л. Насонова. М., 2017.

3. Клинические рекомендации по диагностике и лечению остеоартроза. Общероссийская общественная организация «Ассоциация ревматологов России». http://mzur.ru/upload/Остеоар-трит.pdf

4. Bruyere O., Cooper C., Pelletier J.P., et al. An algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis in Europe and internationally: a report from a task force of the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis and Osteoarthritis (ESCEO) // Semin Arthritis Rheum. 2014. Vol. 44, N 3. P. 253-63. doi: 10.1016/ j.semarthrit.2014.05.014

5. McAlindon T.E. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. // Osteoarthritis and Cartilage. 2014. Vol. 22. P. 363-388.

Подагра

Подагра - системное заболевание, при котором у лиц с ГУ, обусловленной генетическими и/или внешнесе-креторными факторами, происходит отложение кристаллов моноурата натрия (МУН) в различных тканях, в результате чего развивается одно или более из клинических проявлений *(подагрический артрит, тофусы, уратный нефролитиаз, подагрическая нефропатия).*

ГУ - повышение содержания мочевой кислоты в сыворотке крови >420 мкмоль/л (7,0 мг/дл) у мужчин и >360 мкмоль/л (6 мг/дл) у женщин.

Эпидемиология

Подагрой страдает до 3-4% взрослого населения. Соотношение мужчин и женщин составляет 7:1 в молодом возрасте и 3:1 - в пожилом и старческом. Пик заболеваемости у мужчин приходится на возраст 40-50 лет, у женщин - 60 лет и старше. Возникновение подагры у мужчин молодого возраста обычно связано с наследственным дефектом пуринового обмена, злоупотреблением алкоголем, продвинутыми стадиями ХБП.

Этиология и патогенез

Облигатным фактором риска развития подагры является длительно существующая ГУ, при которой у части пациентов происходят образование кристаллов МУН и их дальнейшее осаждение (депонирование) в суставах, периартикулярных тканях и внутренних органах. Риск подагры возрастает экспоненциально с увеличением концентрации мочевой кислоты; тем не менее, только у 15% пациентов с ГУ развивается подагра.

ГУ может развиваться вследствие как чрезмерной продукции уратов (из-за увеличения распада эндогенных или экзогенных пищевых пуринов) или недостаточной экскреции мочевой кислоты почками, так и сочетания обоих механизмов. На долю снижения экскреции мочевой кислоты приходится до 70-90% всех случаев ГУ.

Генетически обусловленные дефекты ферментов, принимающих участие в пуриновом обмене, являются причинами *первичной ГУ/подагры.* Так, наряду с мутациями в генах ферментов, в норме обеспечивающих метаболизм пуриновых оснований до гипоксантина, ксантина и, в конечном итоге, мочевой кислоты, были обнаружены мутации в генах, кодирующих некоторые переносчики *(URAT1, ABCG2, RMP4, GLUT9A* и др.) в проксимальных почечных канальцах, собирательных трубочках, а также в ЖКТ, способствующих нарушению процессов реабсорбции и секреции мочевой кислоты.

Вторичная ГУ/подагра является следствием других заболеваний, применения лекарственных препаратов, воздействия химических веществ (табл. 8.11).

Основу развития острого подагрического артрита составляет кристалл-индуци-рованное воспаление. После высвобождения кристаллов МУН в полости сустава они фагоцитируются резидентными макрофагами и другими мононуклеарными клетками, приводя к развитию воспаления путем активации криопирина (NALP-3) и образования инфламмасом, способствующих образованию провоспа-лительного цитокина IL-1β, обусловливающего типичные клинические проявления.

Таблица 8.11. Причины, приводящие к вторичной гиперурикемии

Гиперпродукция уратов	Сниженная экскреция мочевой кислоты
• Ускоренный распад аденозинтрифосфата (АТФ) в печени при злоупотреблении алкоголем или употреблении фруктозы. • Лимфо- и миелопролиферативные заболевания. • Злокачественные опухоли. • Эссенциальная полицитемия. • Гемолитическая анемия. • Тяжелое течение псориаза. • Саркоидоз и др.	• Заболевания почек (ХБП, хронический тубуло-интерстициальный нефрит, поликистоз почек, анальгетическая нефропатия). • Прием ЛС (петлевые и тиазидные диуретики, низкие дозы ацетилсалициловой кислоты, туберкулостатические препараты, цитостатики, ГК при длительном приеме). • Гипотиреоз, гипертиреоз. • Гиперпаратиреоз. • Диабетический кетоацидоз. • Обезвоживание. • Свинцовая нефропатия и др.

Классификация

В развитии подагры выделяют 4 стадии:

- бессимптомная ГУ без депонирования кристаллов МУН;
- бессимптомная ГУ с наличием депозитов кристаллов МУН, но без симптомов или анамнеза подагры (отсутствие приступов артрита и тофусов);
- депозиты кристаллов МУН с текущим (острый подагрический артрит) или предшествующим эпизодом подагрического артрита (межприступный период болезни);
- хроническая тофусная подагра (пациенты с тофусами различной локализации, хроническим артритом, эрозиями по данным инструментальных методов обследования, функциональными нарушениями).

Клиническая картина

Острый подагрический артрит. Острый подагрический артрит характеризуется быстрым началом (максимальная клиническая картина развивается в течение 12-24 ч с момента появления первых симптомов артрита), интенсивным болевым синдромом в пораженном суставе, при пальпации сустава определяется выраженная болезненность (симптом «простыни»), отмечаются эритема и припухлость сустава и периартикулярных тканей. В течение 1-2 нед отмечается полное обратное купирование симптомов артрита. Наиболее часто в патологический процесс вовлекается первый плюснефаланговый сустав, коленный, голеностопный суставы, средний отдел стопы и, реже, лучезапястный, локтевой суставы и сумки (например, локтевая и предпателлярная сумки). Поражение суставов нижних конечностей и моноартикулярный характер поражения наиболее часто встречаются на ранних стадиях заболевания, а с течением времени отмечается олиго- и полиартикулярный характер вовлечения.

Межприступный период может быть различным - от нескольких месяцев до нескольких лет. Больные в этот период чувствуют себя здоровыми и не предъявляют жалоб. У большинства пациентов следующий приступ наблюдается в течение первых 2 лет.

Хроническая тофусная подагра. Для этой стадии заболевания характерно развитие (1) хронического подагрического полиартрита, при котором чаще всего поражаются суставы нижних конечностей, формируется дефигурация или деформация суставов и ограничение подвижности в них, и (2) подагрических тофусов - очаговое скопление кристаллов МУН в виде твердых подкожных узлов бело-желтого цвета разнородной

консистенции, локализующихся обычно на кончиках пальцев, стопах, ушных раковинах, а также в области локтевой и предпателлярной сумок.

В зависимости от количества суставных тофусов и течения подагры выделяют легкую, умеренную и тяжелую хроническую тофусную подагру (табл. 8.12).

Таблица 8.12. Клиническая картина хронической тофусной подагры

Легкая хроническая тофусная подагра	Наличие одного суставного тофуса и стабильное течение (отсутствует повреждение кожи над тофусом, низкий риск инфицирования, стабильный размер тофуса или его медленный рост)
Умеренная хроническая тофусная подагра	Наличие 2-4 суставных тофусов и стабильное течение
Тяжелая хроническая тофусная подагра	Наличие 5 и более суставных тофусов или наличие хотя бы одного осложненного тофуса (дренирование тофуса, высокий риск инфицирования, быстрое увеличение тофуса в размере)

Сопутствующие заболевания: ожирение, ИР, АГ, гиперлипидемия, ХБП, ИБС и ХСН часто встречаются у пациентов с подагрой, и их следует искать специально и лечить соответствующим образом.

Поражение почек при подагре занимает важное место в клинической картине заболевания, так как именно поражение почек определяет прогноз течения подагры у многих больных. Выделяют следующие клинико-морфологические варианты поражения почек при подагре: ■ уратная нефропатия (или хронический уратный тубулоинтерстициальный нефрит), характеризующийся отложением кристаллов МУН в почечной интерстициальной ткани;

■ мочекислая нефропатия (острая) развивается в результате массивного осаждения кристаллов мочевой кислоты в собирательных трубочках и мочеточниках с развитием клинической картины острого почечного повреждения;
■ уратный нефролитиаз;

■ нефросклероз.

Диагностика

Лабораторные методы диагностики

Лабораторные методы исследования включают проведение клинического анализа крови, биохимического анализа крови с определением уровня мочевой кислоты, оценкой функции почек, печени, показателей липидного обмена, уровня гликемии, печеночных ферментов, для выявления хронических заболеваний почек (ХБП), заболеваний печени, СД, дислипидемии и миело- и лимфопролиферативных заболеваний. В анализе крови в период острого подагрического артрита может определяться незначительный лейкоцитоз с увеличением содержания нейтрофилов и повышения воспалительных маркеров (СОЭ, СРБ).

Необходимо помнить, что при остром подагрическом артрите уровень мочевой кислоты в сыворотке крови может иметь нормальные значения, поэтому исследование уровня мочевой кислоты целесообразно проводить через некоторое время (2-4 нед) после стихания подагрической атаки. Однако сама ГУ не должна использоваться для диагностики подагры, поскольку является распространенным явлением среди населения в целом.

С целью изучения обмена мочевой кислоты необходимо определять ее суточную экскрецию в моче. На фоне обычной диеты с исключением алкоголя и лекарственных препаратов, влияющих на пуриновый обмен, прежде всего диуретиков (за 2 сут до исследования), продуктов питания, изменяющих цвет мочи, определяется концентрация мочевой кислоты в суточной моче. На фоне обычной диеты концентрация мочевой кислоты в моче составляет 250- 750 мг/дл. Концентрация

мочевой кислоты более 800 мг/дл указывает на повышенное образование мочевой кислоты, а также на возможный избыточный распад клеток.

Золотым стандартом диагностики подагры является выявление кристаллов МУН в аспирате синовиальной жидкости или тофусе с помощью поляризационной микроскопии. Пункцию сустава для получения синовиальной жидкости можно проводить даже в межприступный период, и для проведения исследования достаточно 1-2 капель синовиальной жидкости. Обычно пунктируют коленные суставы, реже I плюснефаланговый сустав. Следует всегда проводить бактериологическое исследование и окраску по Граму синовиальной жидкости для исключения септического артрита. Материал, полученный при пункции тофуса, фиксируется в этиловом спирте, а не в формалине.

Визуализирующие методы диагностики

Рентгенография на ранних стадиях заболевания (острый подагрический артрит, межприступный период) является малоинформативной. При остром подагрическом артрите возможно выявить асимметричный отек околосуставных мягких тканей. Типичные рентгенологические проявления развиваются при отложении кристаллов МУН в периартикулярных тканях, хрящах и костях. При этом могут выявляться круглые «штампованные» дефекты эпифизов костей, окруженные склеротической каймой, кистовидные (круглой или овальной формы) образования, разрушающие кортикальный слой кости (симптом «пробойника»), сужение суставной щели.

При *УЗИ суставов* кристаллы МУН, находящиеся в синовиальной жидкости, могут создавать картину «снежной бури», а в результате осаждения на свободной поверхности гиалинового хряща - симптом «двойного контура» в виде дополнительной светлой линии, параллельной линии перехода субхондральной кости в хрящ. При УЗИ также можно визуализировать тофусы, которые определяются как гипо-эхогенные структуры с тенью и гиперэхо-генным окружением.

МРТ и КТ, в том числе двухэнергети-ческая КТ, позволяют визуализировать тофусы, расположенные как в мягких тканях, так и внутрикостно. Однако применение этих методов лимитировано высокими затратами и ограниченной доступностью. Проведение МРТ является эффективным методом в диагностике тофусов со спинальной локализацией.

В 2015 г. экспертами ACR и Европейской антиревматической лиги (European League Against Rheumatism - EULAR) предложены классификационные критерии подагры, представленные в табл. 8.13. Калькулятор доступен в Интернете (http:// goutclassificationcalculator.auckland.ac.nz). Диагноз подагры считается достоверным при сумме баллов ≥8.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят:

- с септическим артритом;
- болезнью депонирования кристаллов пирофосфата кальция;
- РеА;
- РА;
- ОА;
- ПсА.

Лечение (немедикаментозное, медикаментозное)

Целями лечения пациентов с подагрой являются достижение клинического улучшения, предотвращение рецидивов артрита и поражения внутренних органов, лечение коморбидной патологии, улучшение качества жизни пациента.

Таблица 8.13. Классификационные критерии подагры согласно ACR/EULAR (2015)

Критерий		Баллы
Шаг 1. Критерий включения (критерии, приведенные ниже, применяются только к тем пациентам, у которых есть указанный критерий)	По крайней мере 1 эпизод припухания, боли (болезненности) в периферическом суставе или бурсе	
Шаг 2. Достоверный критерий (если применимо, то диагноз подагры устанавливается без применения критериев, представленных ниже)	Определение кристаллов МУН в пораженном суставе или бурсе (т.е. в синовиальной жидкости) или в тофусе	
Шаг 3. Критерии (использовать, если достоверные критерии не выявлены)		
Клинические Эпизод(ы) типичных симптомов с вовлечением сустава/бурсы	Голеностопный сустав или суставы среднего отдела стопы (как вариант моно- или олигоартику-лярного поражения без вовлечения I плюснефалангового сустава)	1
	Вовлечение I плюснефалангового сустава (как вариант моно- или олигоартикулярного поражения)	2
Характеристика атаки. • Эритема над пораженным суставом. • Невозможность терпеть прикосновение или давление на пораженный сустав. • Выраженное ограничение объема движений в суставе	1 признак. 2 признака. 3 признака	1 2 3
Временные характеристики атаки. Наличие >2 характеристик, независимо от проводимой противовоспалительной терапии. • Развитие максимальной боли в течение <24 ч. • Обратное развитие симптомов <14 дней. • Отсутствие симптомов между атаками (полная ремиссия)	Один типичный эпизод. Рецидивирующие типичные эпизоды	1 2
Подозрение на тофусы • Подкожные узелки, расположенные в типичных местах (в области суставов, на ушных раковинах, в области локтевого сустава, пальцев стоп, в области сухожилий)	Присутствуют	4
Лабораторные • Уровень мочевой кислоты в сыворотке крови [в идеале уровень мочевой кислоты должен быть определен до начала терапии уратснижающими препаратами и по истечении >4 нед от начала атаки (т.е. в межпри-ступный период]; если возможно, повторное определение уровня мочевой кислоты	<240 мкмоль/л 360≤480 мкмоль/л 480≤600 мкмоль/л ≥600 мкмоль/л	-4 2 3 4
• Анализ синовиальной жидкости, полученной из когда-либо пораженного сустава или сумки	Кристаллы МУН не выявлены. Исследование не проводилось. Присутствуют	-2 0 *Диагноз подтвержден*
Визуализация • Выявление депозитов МУН при УЗИ (двойной контур) или при КТ	Присутствуют	4

• Выявление при рентгенографии кистей и/ или стоп по крайней мере 1 эрозии	Присутствуют	4

Оптимальное лечение подагры подразумевает использование как нефармакологических, так и фармакологических подходов и должно учитывать общие и специфические факторы риска, стадию болезни (бессимптомная ГУ, острый или интермиттирующий артрит, межприступный период, хроническая тофусная подагра).

Цель лечения - отсутствие хронического течения артрита, приступов острого артрита при интермиттирующем течении, что может быть достигнуто при нормализации концентрации мочевой кислоты менее 360 мкмоль/л. Более низкий целевой уровень мочевой кислоты в сыворотке крови (менее 300 мкмоль/л, или 5 мг/дл) рекомендован пациентам с тяжелой подагрой (наличие тофусов, хронический артрит, частые рецидивы - более 7 подагрических атак в год).

Больным подагрой рекомендуется диета с низким содержанием пуринов: из питания исключают продукты с высоким содержанием пуринов (мясо, субпродукты, мясные и грибные бульоны, студень), а также продукты, которые ухудшают выведение почками мочевой кислоты и могут провоцировать приступ подагры (алкогольные напитки, особенно пиво, ликеры, вино, сладкие газированные напитки, острые закуски и приправы, шоколад, какао). Разрешено употребление отварной рыбы, птицы нежирных сортов, яиц, молочных продуктов, хлеба и мучных изделий, бобовых, овощей, фруктов, ягод, кофе.
При всех формах подагры назначают обильное питье до 2,5 л в сутки: отваров плодов шиповника, яблок, соков из свежих сырых ягод, фруктов, мочегонного чая.

Медикаментозная терапия

Выбор медикаментозной терапии зависит от клинической формы заболевания - условно это пациенты с наличием ГУ без приступов острого артрита в анамнезе, с приступом острого артрита и хроническим артритом и наличием тофусов.

Бессимптомная ГУ не приравнивается к подагре. В настоящее время нет данных, доказывающих необходимость проведения лекарственной терапии для поддержания у таких пациентов нормоурикемии. Основными методами терапии в этом случае являются лечение коморбидных заболеваний, коррекция пищевого рациона и образа жизни.

Для *купирования острого подагрического артрита* применяются (табл. 8.14):

■ НПВП;

■ колхицин[р];

■ ГК.

Лечение острого подагрического артрита, вне зависимости от выбранного препарата, должно быть назначено как можно раньше, оптимально в течение первых 24 ч с момента развития атаки. Если пациент принимал препараты, снижающие уровень мочевой кислоты, до развития острой атаки (аллопуринол, фебуксостат) их прием не прерывается в течение всего приступа.

Комбинированная терапия, при которой один препарат назначается в полной дозе, а другой - в профилактической, показана пациентам с тяжелой атакой [≥7-10 баллов по визуальной аналоговой шкале боли (ВАШ)] при полиартикулярном характере суставного синдрома и вовлечении более 1 крупного сустава.

Рекомендуемые комбинации:

■ колхицин[р] + НПВП;

■ колхицин[р] + ГК (per os);

■ ГК для внутрисуставного введения + любой из противовоспалительных препаратов.

Алгоритм ведения больного острым подагрическим артритом представлен на рис. 8.6.

После купирования острого подагрического артрита необходимо решить вопрос о назначении гипоурикемической терапии (ГУТ), направленной на снижение уровня мочевой кислоты в сыворотке крови и предотвращение развития повторных подагрических атак. Показаниями для ГУТ являются: (1) рецидивы приступов артрита (два и более приступов в год), (2) наличие тофусов при клиническом обследовании, (3) уратная нефропатия и/или нефро-литиаз в анамнезе, (4) ХБП 2-й стадии и выше (СКФ менее 90 мл/мин/1,73 $м^2$). Рекомендуется начинать ГУТ после полного купирования симптомов острого подагрического артрита - не ранее 2 нед с момента стихания острой атаки.

Таблица 8.14. Фармакологические возможности лечения острого подагрического артрита

Группа препаратов	Рекомендуемая доза	Клинические особенности
Колхицин[р]	1. Колхицин[р] по 0,5 мг 2 р/сут в сочетании с НПВП. 2. При появлении первых симптомов острой подагрической атаки показано назначение нагрузочной дозы колхицина[р] 1 мг, затем через 1 ч 0,5 мг и далее при необходимости через 12 ч 0,5 мг перорально. 3. Улучшение наступает обычно в течение первых 12 ч. Дозировка колхицина[р] для гериатрических пациентов (≥70 лет) должна быть уменьшена вдвое	1. Прием колхицина[р] через 36 ч после развития острого артрита связан с более слабым ответом. 2. На время назначения колхицина[р] следует временно прекратить применение статинов из-за повышенного риска токсичности колхицина[р]. 3. Дозировка колхицина[р] для профилактики подагрической атаки у пациентов с признаками ХБП должна быть снижена: • КК >50 мл/мин: 0,5 мг 1-2 р/сут; • КК 35-49 мл/мин: 0,5 мг 1 р/сут; • КК 10-34 мл/мин: 0,5 мг 1 раз в 2-3 дня; • избегать назначения при КК <10 мл/мин
НПВП	Селективные и неселективные НПВП. Ни один из препаратов группы НПВП не выделяется в качестве наилучшего для терапии первой линии. Лечение НПВП проводится в полной дозе, если это возможно, до полного исчезновения симптомов. Для выбора дозировки препарата необходимо обратиться к аннотации (вкладышам) в упаковке препарата или информации, представленной на сайте государственного реестра ЛС	1. Более раннее назначение НПВП дает наиболее значимый анальгетиче-ский эффект. 2. Необходимо использовать с осторожностью при наличии у пациента коморбидных состояний/заболеваний: ССЗ, включая АГ и СН, тяжелая почечная или печеночная недостаточность, ЯБ желудка или ДПК и другие сопутствующие заболевания. 3. Мази с НПВП при остром подагрическом артрите неэффективны
ГК	1. Пероральное назначение предни-золона в дозе 30-35 мг/сут в течение 5 дней. 2. Внутрисуставное введение ГК (триамцинолон 40 мг) при артрите 1-2 крупных суставов.	ГК могут быть альтернативой в лечении пациентов, которые имеют противопоказания к назначению НПВП или колхицина[р]

	3. Мини-пульс-терапия (метилпред-низолон в/в 100-150 мг/сут) в течение 1-2 дней	
Канакинумаб	Подкожная инъекция в дозе 150 мг	Препарат показан пациентам с частыми тяжелыми приступами артрита и противопоказаниями или непереносимостью колхицина[р], НПВП и ГК

КК - клиренс креатинина.

С целью ГУТ подагры могут применяться 3 группы лекарственных препаратов:

■ ингибиторы ксантиноксидазы, снижающие синтез мочевой кислоты;

■ урикозурические препараты, способствующие повышению экскреции мочевой кислоты;

Острая подагрическая атака
- Начать лечение как можно раньше
- Обучение пациента
- Купирование симптомов артрита
  - НПВП (или коксибы) + ИПП *или*
  - колхицин 500 мг 2–4 раза/сутки *или*
  - ГК (*внутрисуставно, перорально, внутримышечно*)
- Применение нефармакологических методов (*например, холод местно, покой*)

↓

Повторный осмотр через 4–6 недель
- Оценка факторов риска (*диета, физические упражнения, прием алкоголя, употребление сладких напитков*)
- Оценка факторов риска кардиоваскулярных осложнений (*ожирение, артериальная гипертензия, дислипидемия, сахарный диабет*)
- Анализ принимаемой медикаментозной терапии (*диуретики*)
- Оценка уровня МК и функции почек

↓

Все пациенты
Образование пациента
Коррекция массы тела (*при необходимости*)
Коррекция диеты (*при необходимости*)
Снижение потребления алкоголя (*при необходимости*)
Отмена приема диуретиков (*если это возможно*)
Коррекция кардиоваскулярных факторов риска
Решение вопроса о назначении ГУТ

Назначение ГУТ
Препарат первой линии: аллопуринол
Стартовая доза: 50–100 мг 1 р/сут
Титрование дозы по 50–100 мг каждые 4 нед под контролем уровня МК в сыворотке крови
Целевое значение уровня МК в сыворотке крови ≤360 (300[1]) мкмоль/л
Максимальная доза аллопуринола 900 мг/сут (*в зависимости от функции почек*)
Для профилактики обострений подагрического артрита — колхицин 500 мг 1–2 р/сут или НПВП/коксибы + ИПП

↓

Непереносимость аллопуринола или невозможность увеличения дозы аллопуринола в связи с нарушением функции почек
Рассмотреть возможность перехода на фебуксостат 80 мг 1 р/день
Увеличьте дозу фебуксостата до 120 мг 1 р/день через 4 нед, если уровень МК в сыворотке крови не достиг целевых значений

Невозможность достичь целевого уровня МК в сыворотке крови, несмотря на использование максимальной дозы аллопуринола
Подумайте о переходе на фебуксостат 80 мг или 120 мг 1 раз в день или рассмотрите возможность добавления сульфпиразона[P], или пробенецида[P], или бензбромарона[P]
Титровать дозу каждые 4 нед в зависимости от уровня МК в сыворотке крови

↓

Непереносимость фебуксостата
Рассмотреть возможность перевода пациента на прием сульфпиразона[P], или пробенецида[P], или бензбромарона[P]
Титровать дозу препарата каждые 4 нед в зависимости от уровня МК в сыворотке крови

↓

После достижения целевого уровня МК в сыворотке крови и клинической ремиссии (*прекращение новых атак, уменьшение или исчезновение тофусов*):
Рассмотреть возможность снижения дозы ГУТ для поддержания уровня МК в сыворотке крови в диапазоне 300–360 мкмоль/л
Ежегодно контролировать уровень МК в сыворотке крови для контроля целевых значений (при необходимости — коррекция дозы ГУТ)
Продолжить прием ГУТ в течение всей жизни, если не будут успешно скорректированы модифицируемые факторы риска и не будет достигнута клиническая ремиссия

[1] — для пациентов с тяжелой подагрой.
[P] — данный препарат отсутствует в государственном реестре лекарственных средств.

Рис. 8.6. Алгоритм ведения пациента с острым подагрическим артритом

■ производные уриказы, метаболизиру-ющие мочевую кислоту до аллантоина. Любые противоподагрические препараты необходимо назначать с низких доз и затем

титровать, пока не будет достигнут целевой сывороточный уровень мочевой кислоты в сыворотке крови. Уровень мочевой кислоты <360 мкмоль/л (6 мг/дл) должен поддерживаться на протяжении всей жизни больного. В связи с тем, что после отмены ГУТ концентрация мочевой кислоты в крови уже через несколько дней повышается, высока вероятность рецидива артрита даже после длительного сохранения целевых уровней мочевой кислоты, у большинства больных ГУТ проводится пожизненно.

При первичном назначении ГУТ, в результате колебаний уровня мочевой кислоты в сыворотке крови, возможно увеличение частоты острых атак подагры. Этого можно избежать, назначая препарат с малых доз и постепенно титруя дозу, избегая перерывов в лечении, а также проводить медикаментозную профилактику атак острого подагрического артрита колхици-ном[р] (0,5-1 мг/сут), либо низкими дозами НПВП, либо в некоторых случаях - низкими дозами ГК (до 7,5 мг/сут).

Таблица 8.15. Стартовая доза аллопуринола в зависимости от функции почек

Расчетная СКФ (мл/ мин/1,73 м^2)	Стартовая доза аллопуринола
<5	50 мг в неделю
5-15	50 мг 2 раза в неделю
16-30	50 мг каждые 2 дня
31-45	50 мг ежедневно
46-60	50 мг или 100 мг ежедневно
61-90	100 мг ежедневно
91-130	150 мг ежедневно
>130	200 мг ежедневно

СКФ - скорость клубочковой фильтрации.

Ингибиторы ксантиноксидазы

Аллопуринол является препаратом первой линии. Назначают аллопури-нол с низких доз (для уменьшения риска обострения) обычно со 100 мг/сут, и с 50 мг/сут - при 4-й стадии ХБП (СКФ 15-29 мл/мин/1,73 м^2) (табл. 8.15). Таблетки следует принимать после еды, запивать большим количеством воды; суточный диурез на фоне лечения должен составлять более 2 л. Дозу увеличивают постепенно, при необходимости, на 50-100 мг/сут каждые 2-4 нед до достижения целевого уровня мочевой кислоты в крови. Доза ал-лопуринола подбирается индивидуально и может составлять от 100 до 900 мг/сут. Необходимо учитывать функцию почек (см. табл. 8.15).

Фебуксостат - селективный ингибитор ксантиноксидазы, практически не влияет на активность других ферментов пуринового и пиримидинового метаболизма. Показан при неэффективности и непереносимости аллопуринола, у пациентов с легкой или умеренной почечной недостаточностью. Препарат зарегистрирован в дозах 80 и 120 мг; сначала назначается доза 80 мг/сут, если в течение месяца при приеме фебуксостата уровень мочевой кислоты в крови не снижается до целевых значений, дозу увеличивают до 120 мг/сут.

Урикозурические препараты на сегодняшний день отсутствуют в государственном реестре ЛС. Урикозурические препараты усиливают выведение мочевой кислоты почками, подавляя обратную реабсорбцию мочевой кислоты. Применение данной группы препаратов противопоказано у пациентов старше 60 лет, при снижении КК менее 50 мл/мин, нефро-литиазе, а также при экскреции мочевой кислоты свыше 800 мг/сут из-за риска образования камней.

Пробенецид назначается в дозе 500 мг/ сут в 2 приема с последующим увеличением дозы через месяц до 1 г/сут, максимально - 2 г/сут. Применяется длительно, в течение нескольких лет.

Бензбромарон оказывает сильное ури-козурическое действие. Он не только усиливает выведение уратов почками (тормозит канальцевую реабсорбцию), но и

повышает ее выведение через кишечник, подавляет ферменты, участвующие в синтезе пуринов. Суточная доза составляет 50-200 мг, препарат принимается однократно. Дозу можно не уменьшать при умеренной почечной недостаточности.

*Лезинурад*ᵖ является селективным ингибитором обратного захвата мочевой кислоты, подавляющим активность транспортной системы URAT1, усиливая выведение мочевой кислоты в почках. Стартовая и максимальная доза составляют 200 мг/сут. Прием препарата не рекомендуется, если КК менее 45 мл/ мин. Нарушение функции почек возникает чаще, если лезинурадᵖ применяется в качестве монотерапии, без сопутствующего назначения ингибиторов ксантиноксида-зы. Не рекомендуется его использовать, если доза аллопуринола составляет менее 300 мг/сут (или менее 200 мг/сут у лиц с КК менее 60 мл/мин).

Таблица 8.16. Побочные эффекты препаратов

Группа препаратов	Основные побочные эффекты
Колхицинᵖ	Побочные эффекты обычно дозозависимы. Низкие дозы переносятся хорошо. Наиболее частыми побочными реакциями являются: диспепсические расстройства (тошнота, рвота, диарея, боль в животе), миелосупрессия (при приеме больших доз или при длительном лечении) (лейкопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, тромбоцитопения), миопатия, нейропатия, временная алопеция, нарушение функции печени (повышение уровня ЩФ и ГГТП) и почек (снижение СКФ), кожные аллергические реакции, аспермия
НПВП	Желудочно-кишечные расстройства (тошнота, рвота, анорексия, метеоризм, запор, диарея), НПВП-гастропатия (поражение желудка в виде эритемы слизистой, кровоизлияний, эрозий и язв), нарушение функции печени, интерстициальный нефрит, повышение АД, вестибулярные нарушения
ГК	Гипергликемия, тошнота, рвота, стероидные язвы желудка и ДПК, кровотечения и перфорация ЖКТ, гипокальциемия, повышение массы тела, повышенное потоотделение, аритмия, брадикардия (вплоть до остановки сердца); стероидная миопатия, повышение АД, гиперкоагуляция, тромбозы, повышение внутричерепного давления, задняя субкапсулярная катаракта, повышение внутриглазного давления (с возможным повреждением зрительного нерва), трофические изменения роговицы, экзофтальм, склонность к развитию вторичной инфекции (бактериальной, грибковой, вирусной) и др.
Ингибиторы ксантиноксидазы (аллопуринол, фебуксостат)	Отмечаются примерно у 5-20% пациентов, принимающих аллопуринол. Наиболее часты аллергические кожные сыпи (обычно макулопапулезного характера), диспепсические явления, диарея и ГБ, повышение уровня печеночных ферментов, прогрессирование почечной недостаточности. Серьезные осложнения (синдром Стивенса-Джонсона, DRESS-синдром - Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) редки (частота составляет менее 1:1000), однако их частота увеличивается при почечной недостаточности и у пациентов, принимающих тиазидные диуретики

Рекомбинантная уриказа *(пеглотика-за*ᵖ*)* обеспечивает метаболизм мочевой кислоты до аллантоина, хорошо выводимого из организма. Пеглотиказаᵖ рекомендована только пациентам с тяжелой тофусной формой подагры, у которых невозможно достигнуть целевых значений мочевой кислоты в сыворотке с применением других средств ГУТ или наличии к ним противопоказаний. Пеглотиказаᵖ на сегодняшний день отсутствует в государственном реестре ЛС.

Коррекция коморбидных заболеваний и состояний. Важным компонентом ведения больных подагрой является коррекция гиперлипидемии, АГ, гипергликемии, ожирения, отказ от курения. С целью коррекции АГ предпочтение стоит отдавать лозартану или блокаторам медленных кальциевых каналов, а для коррекции дислипидемии - фенофибрату или ста-тинам, обладающим умеренным урико-зурическим эффектом. По возможности пациентам рекомендуется прекратить или снизить дозу применяемых диуретиков до минимально эффективной, а также заменить применение в качестве антиагрегантной терапии препаратов ацетилсалициловой кислоты на клопидогрел или тиклопидин.

Осложнения и побочные эффекты

Основные побочные эффекты препаратов, используемых в терапии подагры, суммированы в табл. 8.16.

Литература

1. Боль в суставах: в 2 ч./ Под ред. проф. Н.А. Шостак. М.: ИД «АБВ-пресс», 2019. (Болевые синдромы в практике клинициста; вып. 2). Ч. 1: Остеоартрит, подагра, анкилозирующий спондилит / Н.А. Шостак, А.А. Клименко, Н.Г. Прав-дюк и др. 152 с.: ил.

2. Насонов Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2018. 464 с.

3. Ревматология. Фармакотерапия без ошибок: руководство для врачей / В.И. Мазуров и др., под ред. В.И. Мазурова, О.М. Лесняк. М.: Е-ното, 2017. 528 с.

4. Секреты ревматологии / Под ред. Стерлинга Дж. Уэста; пер. с англ. под ред. О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 760 с.: ил.

5. Sidari A., Hill E. Diagnosis and treatment of gout and pseudogout for everyday practice // Primary Care: Clinics in Office Practice. 2018. Vol. 45, N 2. P. 213-236.

Указатель описаний ЛС

Агонист D_2-рецепторов допамина

Бромокриптин

Петлевые диуретики

Фуросемид

Тиазидные диуретики

Гидрохлоротиазид

Антибактериальные препараты

Аминопенициллины

Амоксициллин

Макролиды

ДжозамицинАзитромицинСпирамицин

Инсулины

Генно-инженерные инсулины человека короткого действия

Инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный]

Генно-инженерные инсулины человека средней

Продолжительности действия

(НПХ-инсулины)

Инсулин-изофан

[человеческий

генно-инженерный]

Аналоги инсулина

ультракороткого

действия

Инсулин аспартИнсулин лизпро

Аналоги инсулина

длительного

действия

Инсулин детемирИнсулин гларгин

Перипартальная кардиомиопатия

Перипартальная кардиомиопатия (ППКМП) - иди-опатическая КМП, которая развивается в конце беременности или в течение нескольких месяцев после родоразрешения. Применявшиеся прежде жесткие временные рамки (1 мес до родов и первые 5 мес после) утратили актуальность. Поскольку специфических

диагностических критериев ППКМП нет, она остается диагнозом исключения. Прежде всего следует иметь в виду декомпенсацию уже имевшихся заболеваний сердца (нередко бессимптомных или малосимптомных) под влиянием вызванных беременностью гемодинами-ческих изменений.

Беременность сопровождается значительными изменениями гемодинамики, призванными обеспечить метаболические потребности матери и плода.

Прогестерон и эстрадиол стимулируют образование релаксина. Релаксин (полипептидный «гормон родов», вырабатываемый желтым телом яичников) не только готовит органы репродуктивной системы к родам. Рецепторы к релаксину обнаруживаются в том числе в сердце, почках, мозге. Релаксин участвует в ангионе-огенезе. Гормоны беременности вызывают в том числе снижение системного и легочного сосудистого сопротивления и соответствующий рост объема циркулирующей крови и сердечного выброса. Увеличивается объем предсердий и желудочков. Объемная перегрузка сердца вызывает физиологическую гипертрофию миокарда. Объем плазмы и сердечный выброс достигают максимума (на 40-50% выше исходного) после 32 нед вынашивания, причем три четверти этого прироста приходятся на конец I триместра. Прирост сердечного выброса в первой половине беременности обеспечивается увеличением ударного объема, а затем - постепенным ростом ЧСС.

Определение ППКМП (ESC, 2019).

1. СН вследствие систолической дисфункции миокарда ЛЖ (ФВ ЛЖ <45%).

2. Развитие в конце беременности или первые в месяцы после родоразрешения (обычно в первый месяц после родов).

3. Отсутствие других причин СН.

Эпидемиология и факторы риска

Распространенность ППКМП неясна в связи с вариабельностью методов исследования, диагностических подходов и исследованных популяций. Данные международных регистров показывают, что ППКМП встречается во всем мире, и клинические ее характеристики сходны, несмотря на социально-экономические различия. Заболевание встречается с частотой от 1 на 100 до 1 на 20 000 рождений, в европейской популяции от 1:1500 до 1:10 000. В США с 2004 по 2011 гг. отмечен рост частоты случаев заболевания с 8,5 до 11,8 на 10 000 живых новорожденных. Увеличение числа случаев ППКМП может быть связано как с социально-экономическими факторами, включая рост возраста материнства, так и с улучшением диагностики.

Скорее всего, истинная распространенность заболевания выше, так как нетяжелые случаи порой рассматриваются как проявления самой беременности (включая одышку и симптомы задержки жидкости).

К факторам риска относят как общие факторы риска ССЗ (АГ, СД, курение), так и факторы, связанные с беременностью: возраст матери (подростковый или старше 30 лет), многоплодие, многократные беременности, длительное применение токолитиков, недостаточное или несбалансированное питание, преэклампсия.

Как факторы риска ППКМП рассматриваются также инфекция, воспаление, в том числе с аутоиммунным компонентом. У пациенток обнаруживались повышенные титры АТ против некоторых белков миокарда, в том числе тяжелых цепей миозина. Обсуждается роль микрохиме-ризма, связанного с попаданием феталь-ных клеток гемопоэтического происхождения в кровоток матери. Значительную роль играет этническая принадлежность. По данным крупного (более 240 000 родов)

популяционного исследования в этнически разнообразной Южной Калифорнии наибольшая частота ППКМП регистрировалась у афроамериканок (1 на 1421 роды). Риск оставался высоким и после исключения социально-экономических факторов. У женщин азиатского происхождения имел место 1 случай на 2675 родов, у белых - 1 на 4085. Реже всего ППКМП отмечалась у латиноамериканок - 1 случай заболевания на 9861 роды.

Этиология и патогенез

Механизмы поражения кардиомиоцитов при ППКМП остаются неясными. Предполагается, что могут иметь значение воспаление, вирусные инфекции и генетические факторы. Частое развитие заболевания в раннем послеродовом периоде указывает на возможную роль аутоиммунных механизмов: в это время восстанавливается клеточный иммунитет матери.

Рассматривается роль в патогенезе ППКМП сердечной NO-синтетазы, незрелых дендритных клеток, сердечного дистрофина, Toll-подобных рецепторов (Toll-like receptors), дефицита селена, повышающего чувствительность миокарда к повреждающим воздействиям и активации оксидативного стресса.

В настоящее время наиболее принятой является модель комбинации системных антиангиогенных влияний в конце беременности и недостаточной проангиогенной защиты сердца у некоторых беременных. Дисбаланс ангиогенеза может запускаться оксидативным стрессом, активирующим катепсин D. Эта протеаза индуцирует расщепление пролактина до биологически активного субфрагмента 16-kDa, обладающего ангиостатическим и проапопто-тическим эффектами. Пролактин 16-kDa рассматривается как один из основных факторов, инициирующих и поддерживающих развитие ППКМП.

Таким образом, ППКМП представляется заболеванием, вызванным несбалансированным оксидативным стрессом, недостаточностью кардиопротективных и проангиогенных влияний и повышенной экспрессией антиангиогенных факторов. Эти механизмы могут быть запущены сопутствующими патологиями во время беременности, такими, как тяжелая гестаци-онная гипертензия и инфекции.

Клиническая картина

■ ППКМП почти у 80% пациенток развивается в первые 5 мес после родов, менее чем у 10% - в последний месяц беременности.

■ Заболевание проявляется обычными симптомами СН с систолической дисфункцией ЛЖ. Может не быть дилатации ЛЖ, но ФВ почти всегда ниже 45%.

■ Клиническая картина весьма разнообразна и варьирует от быстрого прогрес-сирования в течение нескольких дней до вялотекущего течения на протяжении месяцев.

■ Клинические проявления ППКМП соответствуют таковым других дилата-ционных КМП, но заболевание имеет особенности течения. У ряда пациенток быстро развивается терминальная СН. С другой стороны, возможно спонтанное полное восстановление функции ЛЖ. Эти варианты течения не характерны для других форм КМП.

■ ФК NYHA может варьировать. Чаще при установлении диагноза пациентки имеют III-IV ФК. Не исключено, что более ранние симптомы СН принимаются за обычные проявления беременности.

■ Описано бессимптомное течение.

■ ППКМП может манифестировать сложными нарушениями сердечного ритма и остановкой сердца.

■ Летальность составляет от 1,36 до 30% в разных регистрах.

■ Возможно полное восстановление функции ЛЖ - до 80% случаев заболевания. Обычно оно происходит в первые 6 мес после установления диагноза и начала лечения.

При остром течении ППКМП первоначальное обследование пациентки предполагает одновременную оценку проявлений ОСН и подтверждение/исключение диагноза (рис. 9.1).

Рис. 9.1. Дифференциальная диагностика при подозрении на перипартальную кардиомиопатию (Европейское общество кардиологов 2019, с изменениями)

Клиническая картина ППКМП трудно отличима от таковой миокардита.

Для миокардита характерно острое или подострое начало после вирусной инфекции вне зависимости от сроков беременности, повышение уровня тропонина и СРБ. При ЭхоКГ систолическая функция ЛЖ обычно нарушена, но может быть и сохранена. Нередко определяется выпот в сердечной сорочке. При МРТ выявляются признаки отека миокарда. Позднее усиление сигнала при контрастировании с гадолинием (ПУСГ) отсутствует или имеет диффузный характер. Применение гадолиния до родов противопоказано из-за повышенного риска мертворождения или гибели новорожденного.

Синдром Такоцубо развивается остро во время или непосредственно после родов, протекавших тяжело или с осложнениями для плода. Обычно отмечается боль в груди. На ЭКГ, как правило, наблюдается распространенная, не соответствующая зоне кровоснабжения одной из крупных венечных артерий элевация сегмента *ST* или инверсия зубца *T* с удлинением интервала *Q-T.* Характерно повышение уровня НУП, возможно незначительное повышение уровня тропонинов. При ЭхоКГ - типичные локальные нарушения сократимости.

Во время беременности риск ИМ повышен в 3-4 раза в сравнении с небеременными женщинами соответствующего возраста. Основная причина ИМ при беременности -

спонтанная диссекция венечной артерии. ИМ развивается обычно в конце беременности или в раннем послеродовом периоде. Он может протекать как с элевацией сегмента *ST* на ЭКГ, так и без таковой. В сомнительных случаях помогает ЭхоКГ (локальные нарушения сократимости). На острое повреждение миокарда указывает характерная динамика уровня тропонинов. МРТ демонстрирует ишемический очаг.

Беременность - состояние гиперкоагуляции с повышенным риском тромбоэмбо-лий. Риск тромбозов и эмболий наиболее высок в раннем послеродовом периоде и возвращается к исходному уровню через 6 нед. Сдавление нижней полой вены увеличенной маткой затрудняет венозный отток от нижних конечностей и может способствовать тромбообразованию. В диагностике тромбоза глубоких вен нижних конечностей ключевую роль играет компрессионное ультразвуковое ангиосканирование.

Повышение уровня D-димера обычно указывает на наличие тромбоза. При нормальном течении беременности может наблюдаться повышение уровня D-димера почти в 3 раза, а нормальный показатель не исключает тромбоза.

ТЭЛА проявляется остро развившейся одышкой, болью в груди. Нередко наблюдается односторонний отек нижней конечности. Могут быть повышены уровни НУП, тропонина. При ЭхоКГ наблюдаются дисфункция и дилатация ПЖ, функция ЛЖ обычно сохранена. В неясных случаях могут быть использованы МРТ и низко-дозовая КТ-ангиография, в послеродовом периоде - сцинтиграфия легких (вентиляция/перфузия).
Эмболия околоплодными водами проявляется одышкой, остро возникшей во время или непосредственно после родов. Могут быть повышены уровни НУП. ЭхоКГ - дисфункция и дилатация ПЖ.

Преэклампсия и декомпенсация предшествующего гипертензивного поражения сердца с острой левожелудочковой недостаточностью обычно проявляются во II триместре беременности. Повышен уровень НУП. Характерные ЭхоКГ-на-ходки - гипертрофия миокарда ЛЖ, диастолическая дисфункция ЛЖ, возможна транзиторная систолическая дисфункция ЛЖ.

Во II триместре беременности, когда нагрузка на сердце значительно увеличилась, обычно манифестируют и другие заболевания сердца, которые могли до того протекать бессимптомно или мало-симптомно - ДКМП любой этиологии, ГКМП. Декомпенсация (даже на фоне лечения) установленных прежде заболеваний, включая врожденные аномалии и приобретенные пороки сердца, при беременности обычно происходит именно во II триместре. Основа дифференциальной диагностики - ЭхоКГ.

В отсутствие специфических критериев диагноза с абсолютной уверенностью дифференцировать ППКМП от спровоцированной беременностью и родами манифестации латентной ДКМП не представляется возможным.

Важные диагностические тесты при перипартальной кардиомиопатии ЭКГ.

■ Специфичных для ППКМП ЭКГ-признаков нет. Обычно наблюдаются неспецифические нарушения реполяризации, возможны признаки ГЛЖ. Нередко наблюдаются НР (ЖЭС, мерцательная аритмия) и АВ-блокады. ЭКГ необходима для исключения других причин СН и выявления аритмий. Лабораторная диагностика.

■ Определение уровня BNP, NT-proBNP и тропонина для подтверждения миокардиальной дисфункции и оценки прогноза.

■ При ППКМП активно изучаются другие биомаркеры (γ-интерферон, асимметричный диметиларгинин, катепсин D, растворимая fms-подобная тирозинки-наза-1, микроРНК-146а, пролактин 16-kDa). Два последних считаются патофизиологическими факторами ППКМП. Но определение уровня этих биомаркеров сопряжено с большими техническими сложностями, а их диагностическая ценность остается неопределенной.
ЭхоКГ.

■ Снижение ФВ <45% (необходимо для установления диагноза).

■ Дилатация ЛЖ отмечается не у всех пациенток с ППКМП, но КДР ЛЖ >60 мм является предиктором плохого восстановления функции ЛЖ, как и ФВ ЛЖ <30%.

■ Выявление внутрижелудочковых тромбов.

■ Динамическое наблюдение. МРТ.

■ Обладает большей точностью в определении объемов полостей и оценке желудочковой функции.

■ Более чувствительна в выявлении вну-трижелудочкового тромбоза.

■ Оценка позднего усиления сигнала при контрастировании с гадолинием важна в дифференциальной диагностике с миокардитом (противопоказано до родораз-решения).

Эндомиокардиальная биопсия.

■ Значение в диагностике, выборе терапии и оценке прогноза не установлено. Возможно применение для исключения острого миокардита в послеродовом периоде.

Ведение перипартальной кардиомиопатии

В любом случае ОСН у беременной требуется неотложное определение тактики ведения мультидисциплинарной рабочей группой в составе кардиолога, врача интенсивной терапии, акушера, при необходимости - неонатолога, анестезиолога, кардиохирурга. Выбор тактики (и диагностической, и лечебной) предполагает учет состояния и прогноза и матери, и плода/ новорожденного. ESC предлагает следующий алгоритм действий (табл. 9.1, см. При-лож. 21, табл. 9.2, рис. 9.2).

В отсутствие специфической доказательной базы начальное лечение ППКМП аналогично таковому при СН другой этиологии. Общие принципы ведения предусматривают:

■ мультидисциплинарный подход (кардиолог, акушер, анестезиолог-реаниматолог, неонатолог, при необходимости - кардиохирург) с оценкой состояния матери и плода;

■ исключение лекарственных препаратов с фетотоксичностью во время беременности и грудного вскармливания;

■ стандартную терапию СН после отнятия от груди.

Пациенток с кардиогенным шоком/кар-диореспираторными нарушениями следует госпитализировать в отделения интенсивной терапии.
Признаки кардиореспираторных нарушений, требующих госпитализации в отделение интенсивной терапии.

■ Нестабильная гемодинамика:

- САД менее 90 мм рт.ст.;

- ЧСС более 130 или менее 45 в минуту.

■ Респираторный дистресс:

- ЧДД более 25 в минуту;

- насыщение периферической крови кислородом (SpO_2) менее 90%.

Таблица 9.1. Применение препаратов для лечения сердечной недостаточности при беременности и грудном вскармливании (Европейское общество кардиологов, 2019)

Группа препаратов	Применение при беременности	Применение при лактации	Безопасность при лактации
ИАПФ	-	+	Эналаприл, каптоприл
АРА	-	-	
ББ	+	+	Метопролол, бисопролол
АМКР	-	+	Спиронолактон
Петлевые диуретики	+	+	
Тиазидные диуретики	+	+	Гидрохлоротиазид
АРНИ	-	-	
Ивабрадин	-	-	
Сердечные гликозиды	±	+	Дигоксин
Вазодилататоры	+	+	Гидралазин
Нитраты	+	+	
АВК *	-/±	+	Варфарин
НОАК	-	-	
НФГ	+	+	
НМГ	+	+	Эноксапарин, далтепарин
Синтетические пента-сахариды	-	-	Фондапаринукс

АВК - антагонисты витамина К; АМКР - антагонисты минералокортикоидных рецепторов; АРА - антагонисты рецепторов ангиотензина; АРНИ - антагонист(ы) рецепторов ангиотензина + ингибитор(ы) неприлизина; ББ - β-адреноблокаторы; ИАПФ - ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента; НМГ - низкомолекулярные гепарины; НОАК - новые оральные антикоагулянты; НФГ - нефракционированный гепарин. + - применять с осторожностью; ± - применять с крайней осторожностью; - следует избегать (противопоказаны или нет данных о безопасности). * - АВК противопоказаны в I триместре беременности, с крайней осторожностью могут применяться во II-III триместрах. Предпочтительны НМГ.

■ Признаки тканевой гипоперфузии с нарушением тканевого газообмена:

- лактат крови более 2 ммоль/л;

- насыщение центральной венозной крови кислородом ($ScvO_2$) менее 60%;

- расстройства сознания;

- холодные, влажные, «мраморные» кожные покровы;

- олигурия менее 0,5 мл/кг/ч.

На начальном этапе лечение предусматривает нормализацию преднагрузки, улучшение оксигенации, восстановление гемодинамики (инотропные препараты и/или вазопрессоры). Следует рассмотреть срочное родоразрешение и назначение бромокриптина.

Восстановление преднагрузки может предусматривать как введение 250-500 мл жидкости за 15-30 мин в отсутствие признаков перегрузки объемом (особенно у пациенток с уменьшением объема циркулирующей крови на почве перипар-тальной кровопотери или агрессивной терапии диуретиками), так и внутривенное введение

диуретиков при наличии застойных явлений. При систолическом давлении >110 мм рт.ст. следует начать в/в введение вазодилататоров (нитратов).

Оптимальная оксигенация предусматривает насыщение капиллярной крови кислородом (SpO_2) >95%. Неинвазивная вентиляция уменьшает респираторные расстройства и может снизить необходимость интубации и летальность. Интубация с механической вентиляцией показана при расстройствах сознания или персистирующей гипоксемии.

При явлениях кардиогенного шока следует стремиться к скорейшему восстановлению гемодинамики для предотвращения необратимого повреждения органов и тканей. Следует рассмотреть назначение препаратов с положительным инотропным эффектом и вазопрессоров. Из-за возможных побочных эффектов катехоламинов предпочтительным инотропным агентом является левосимендан, не увеличивающий потребности миокарда в кислороде. Доза препарата составляет 0,1 мкг/кг/ч в течение 24 ч без нагрузочной дозы. Применение добутамина рассматривается при недоступности левосимендана. Назначения эпинефрина следует избегать. Вазопрессором первой линии является норэпинефрин.

Сохраняющаяся гемодинамическая нестабильность является основанием для срочного родоразрешения (кесарево сечение под комбинированной спинальной и перидуральной анестезией) вне зависимости от сроков беременности.

Рис. 9.2. Врачебная тактика при острой сердечной недостаточности во время беременности (Европейское общество кардиологов, 2016, с изменениями)

У пациенток с ППКМП и ОСН следует рассмотреть назначение агониста D_2-рецепторов допамина - бромокриптина. Препарат применяется для прекращения лактации, но продемонстрировано и значимое улучшение функции сердца при его применении. Поскольку 16-kDa-субфрагмент пролактина рассматривается как один из основных патогенетических факторов ППКМП, пролонгированное лечение

бромокриптином способно улучшить функцию ЛЖ и прогноз при ППКМП. Начальная доза составляет 2,5 мг 2 р/сут, но для достижения максимального клинического эффекта может потребоваться увеличение дозы, а длительность лечения может превысить необходимые для прекращения лактации 8 нед.

Разработана схема лечения ППКМП с использованием различных режимов до-

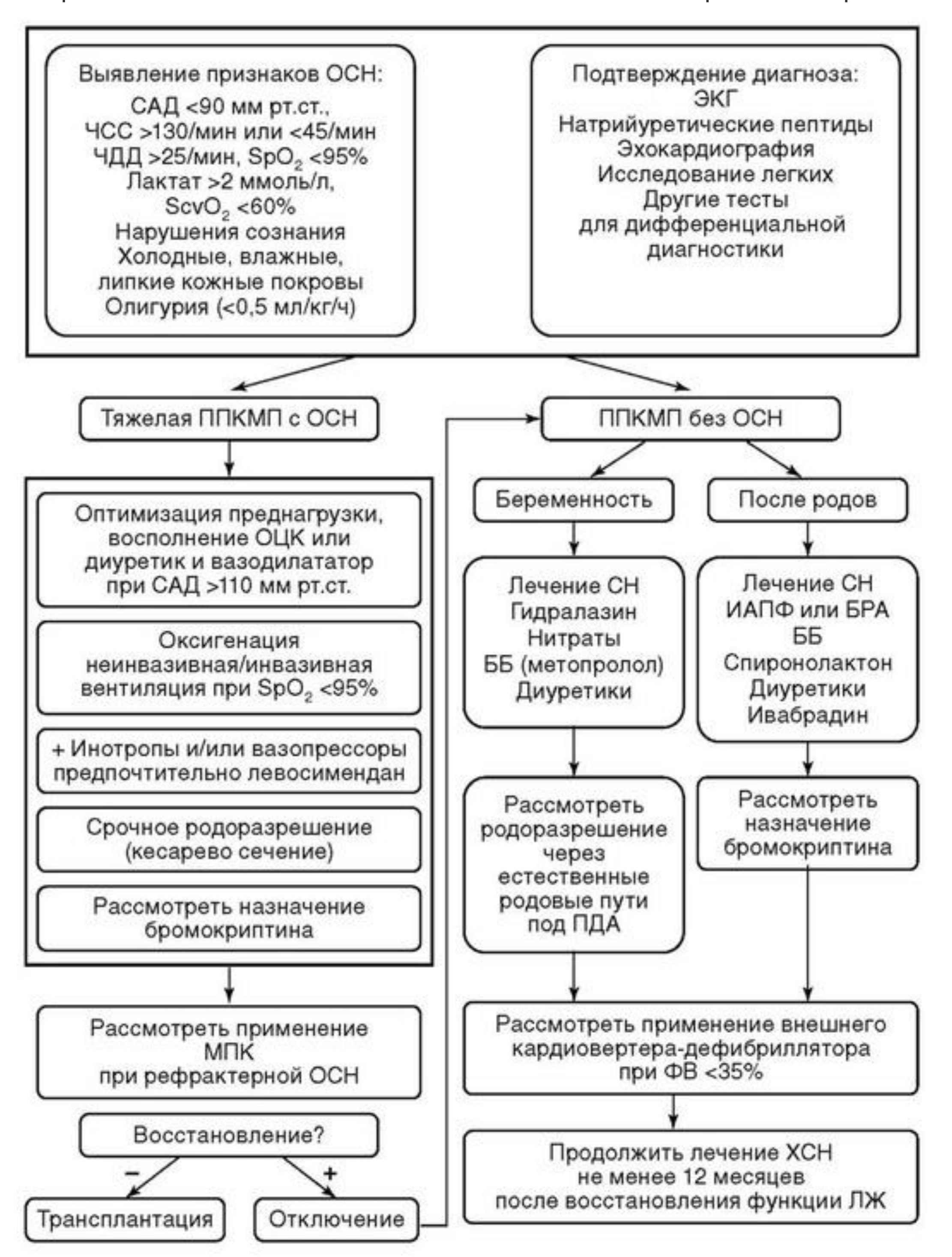


Рис. 9.3. Общие принципы ведения пациенток с перипартальной кардиомиопатией (Европейское общество кардиологов, 2016, с изменениями). $ScvO_2$ - насыщение кислородом крови из центральной вены (подключичной или яремной) в норме не менее 70%. Пояснения в тексте зирования бромокриптина в зависимости от течения заболевания (BOARD):

- B (Bromocriptine) - бромокриптин рекомендован всем пациенткам;

■ O (Oral heart failure medication) - стандартная терапия СН препаратами для приема внутрь в стандартных или максимально переносимых дозах;

■ A (Anticoagulation) - антикоагулянты хотя бы в профилактических дозах должны сопровождать лечение бромо-криптином для предупреждения тром-ботических и тромбоэмболических осложнений (рис. 9.4);

■ R (vasoRelaxing agents) - вазодилатато-ры для снижения постнагрузки при САД более 110 мм рт.ст.;

■ D (Diuretics) - диуретики в случае задержки жидкости.

Рис. 9.4. Применение бромокриптина при перипартальной кардиомиопатии (Европейское общество кардиологов, 2019)

Так как терапия бромокриптином ассоциирована с риском тромбоэмболиче-ских осложнений, лечение должно сопровождаться профилактическим назначением гепарина. Антикоагулянтная терапия также показана пациенткам с острой ППКМП и значительным нарушением систолической функции ЛЖ (ФВ <35%).

Лечение пациенток с тяжелой острой ППКМП должно проводиться в специализированных центрах с возможностью присоединения устройств механической поддержки кровообращения при неэффективности фармакотерапии. Такие устройства могут быть «мостом к восстановлению», «мостом к мосту» (когда требуется переход на более сложную и инвазивную механическую кардиореспираторную поддержку) или «мостом к трансплантации».
В выборе устройства механической поддержки кровообращения ключевую роль играет состояние оксигенации органов и тканей. При адекватной оксигенации рассматривается применение чрескожных (внутриаортальная баллонная контрапульсация, ротационный насос) или хирургических (искусственные желудочки сердца) вмешательств. При нарушенной оксигенации методом выбора является вено-артериальная экстракорпоральная мембранная оксигенация.

Лечение стабильной сердечной недостаточности

После родов и прекращения грудного вскармливания проводится лечение СН по современным рекомендациям.

Во время беременности предусмотрены следующие ограничения.

■ ИАПФ, АРА и ингибиторы ренина во время беременности противопоказаны из-за фетотоксичности. Если лечение ИАПФ необходимо во время кормления грудью, следует использовать каптоприл или эналаприл. АРА противопоказаны при грудном вскармливании.

■ Гидралазин и длительно действующие нитраты могут применяться для снижения постнагрузки вместо ИАПФ и АРА.

■ ББ не продемонстрировали тератогенных эффектов. Несмотря на риск замедления роста плода, ББ показаны всем пациенткам в стабильном состоянии. Предпочтительно применение β_1-селективных препаратов в связи с риском антитоколитического эффекта при блокаде β_2-адренорецеп-торов. Препаратом выбора является метопролол.

■ Диуретики (фуросемид и гидрохлоро-тиазид) используют с осторожностью, преимущественно при наличии легочного застоя, поскольку препараты этой группы могут вызвать уменьшение плацентарного кровотока.

■ При беременности следует избегать назначения АМКР. Их применение (предпочтительно спиронолактона) возможно в период лактации.

■ Антитромботическая терапия. Из-за токсического действия на плод АВК абсолютно противопоказаны в I триместре беременности и при крайней необходимости могут быть назначены во II и III триместрах. Предпочтительно применение нефракционированного гепарина
или НМГ. В связи с отсутствием данных о безопасности при беременности и лактации не следует назначать НОАК и фондапаринукс.

■ Ивабрадин не назначается во время беременности и грудного вскармливания. В дальнейшем препарат рекомендован при персистирующей синусовой тахикардии у пациенток с невозможностью увеличения дозы β-АБ из-за гипотензии или усиления симптомов СН.

■ Бромокриптин применяется в послеродовом периоде у пациенток, не вскармливающих грудью. Помимо прекращения лактации для снижения метаболических запросов и безопасного лечения СН в полном объеме (многие препараты для лечения СН противопоказаны при грудном вскармливании), ингибирование пролактина рассматривается как специфический метод лечения ППКМП.

Так как 16-kDa-субфрагмент пролак-тина может играть роль и в поддержании декомпенсации СН иного происхождения, в перспективе не исключено расширение показаний к его применению на любую сердечную декомпенсацию в послеродовом периоде.

Лечение бромокриптином требует назначения антикоагулянтов.

Тяжелая СН ассоциирована с высоким риском жизнеугрожающих аритмий. Современные рекомендации по лечению ХСН предусматривают имплантацию кардиовертера-дефибриллятора пациенткам с симптомами СН и ФВ ЛЖ <35% на фоне оптимальной медикаментозной терапии (первичная профилактика) и больным с документированными желудочковыми аритмиями с гемодина-мической нестабильностью (вторичная профилактика).

Пациентки с ППКМП - молодые женщины с возможностью полной нормализации функции ЛЖ. Восстановление функции ЛЖ в течение 6 мес после установления диагноза и начала лечения отмечается не менее чем в половине случаев. Описано и отсроченное восстановление. Поэтому ранняя имплантация ИКД не показана.

Альтернативой ИКД в первые 3-6 мес может быть внешний (носимый) кардио-вертер-дефибриллятор. При отсутствии восстановления на фоне оптимальной медикаментозной терапии вступают в силу стандартные рекомендации. Откладывать же решение об имплантации ИКД на более поздние сроки, когда восстановление функции ЛЖ уже маловероятно, - подвергать молодых матерей неприемлемому риску ВСС.
При стабилизации состояния и улучшении функции ЛЖ следует стремиться к уменьшению дозы или отмене диуретиков. Лечение же ИАПФ/БРА, ББ и антагонистами минералокортикоидных рецепторов (АМР) в стандартных дозах должно продолжаться не менее 12 мес после полного восстановления размеров и систолической функции ЛЖ. При полном восстановлении функции ЛЖ и нормальной переносимости физической нагрузки можно рассмотреть более раннее постепенное прекращение лечения СН. Из-за возможности рецидивов СН даже после полного восстановления снижение дозы препаратов для лечения ХСН должно проводиться при мониторировании систолической функции ЛЖ.

Ведение родов при перипартальной кардиомиопатии

При развитии ППКМП во время беременности необходимо тщательное совместное наблюдение кардиолога и акушеров.

При стабильной гемодинамике и отсутствии акушерских показаний к кесареву сечению роды предпочтительнее вести через естественные родовые пути под перидуральной анестезией. Нет необходимости в раннем родовспоможении. Неотложное родоразрешение независимо от срока гестации показано только женщинам с выраженной СН и нестабильной гемодинамикой. Показано кесарево сечение под комбинированной спинальной и периду-ральной анестезией.

После родов после прекращения кровотечения обосновано применение антикоагулянтов у пациенток с очень низкой ФВ ЛЖ, учитывая высокий риск развития периферических тромбоэмболий, в том числе в сосуды головного мозга, и образования тромба в ЛЖ. В качестве антикоа-гулянтной терапии используют НМГ или антагонисты витамина К.

Вскармливание

Отказ от грудного вскармливания у пациенток с тяжелой СН снижает метаболические потребности организма. Прекращение лактации позволяет использовать весь арсенал фармакотерапии СН. В то же время кормление грудью обладает благоприятным физиологическим эффектом и для матери, и для ребенка. Основные препараты для лечения ХСН не противопоказаны при грудном вскармливании. Решение о продолжении/прекращении лактации принимается индивидуально, с участием пациентки, с учетом состояния матери и соотношения польза/риск для новорожденного.
Вопрос о безопасности последующих беременностей далек от разрешения. Существует общее мнение, что риск ухудшения функции сердца есть у всех женщин, перенесших ППКМП. Полное восстановление функции ЛЖ к моменту наступления следующей беременности ассоциировано с меньшей летальностью и лучшей функцией сердца при последующем наблюдении. При нарушенной функции ЛЖ последующая беременность сопряжена с высоким риском рецидива ППКМП, тяжелой СН и смерти, беременности следует избегать.

На рис. 9.5 представлен сводный алгоритм ведения пациенток с ППКМП в зависимости от разной выраженности СН.

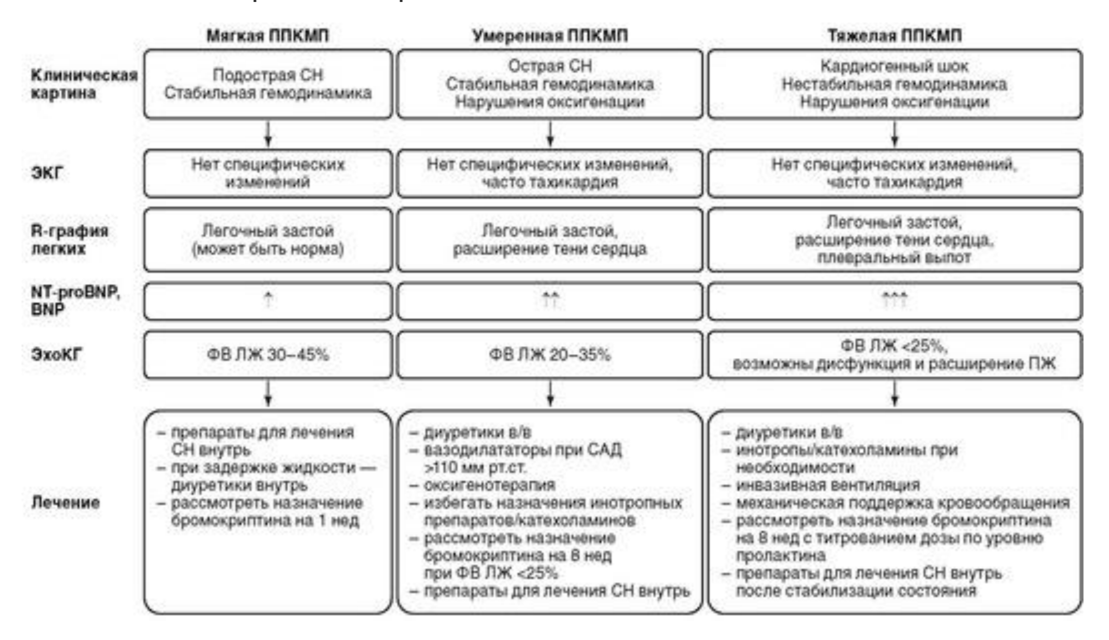


Рис. 9.5. Ведение больных перипартальной кардиомиопатией в зависимости от тяжести сердечной недостаточности (Европейское общество кардиологов, 2019, с изменениями)

Литература

1. Клинические рекомендации МЗ РФ. Хроническая сердечная недостаточность. http://cr.rosminzdrav.ru/schema. html?id=134#/text.

2. Bauersachs J., Arrigo M., Hilfiker-Kleiner D. et al. Current management of patients with severe acute peripartum cardiomyopathy: practical guidance from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardiomyopathy // Eur J Heart Fail. 2016. Vol. 18, N 9. P. 10961105.

3. Bauersachs J., Koenig T., van der Meer P. et al. Pathophysiology, diagnosis and management of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Study Group on peripartum cardio-myopathy // Eur J Heart Fail. 2019. Vol. 21, N 7. P. 827-843.

4. Koenig T., Hilfiker-Kleiner D., Bauersachs J. Peripartum cardiomyopathy // Herz. 2018. Vol. 43, N. 5. P. 431-437.

5. Regitz-Zagrosek V., Roos-Hesselink J.W., Bauersachs J. et al. 2018 ESC Guidelines for the management of cardiovascular diseases during pregnancy // Eur Heart J. 2018. Vol. 39, N 34. P. 3165-3241.

6. Sliwa K., Hilfiker-Kleiner D., Petrie M.C. et al. Current state of knowledge on etiology, diagnosis, management, and therapy of peripartum cardiomyopathy: a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology Working Group on peripar-tum cardiomyopathy // Eur J Heart Fail. 2010. Vol. 12, N 8. P. 767-78.

Пневмония и другие инфекции

Инфекционные заболевания при беременности крайне нежелательны, поскольку лечение инфекционного процесса следует проводить с крайней осторожностью, так

как можно нанести большой вред развивающемуся плоду применяемым антимикробным или другим ЛС, с одной стороны, и подвергнуть женщину запоздалому лечению самого инфекционного процесса, угрожаемого жизни матери - с другой. При запланированной беременности важно до зачатия провести целый ряд подготовительных и профилактических мероприятий (см. Приложение 1). Особенно важно проводить профилактическое лечение тем пациенткам, которые имеют хронические заболевания полости рта, верхних ДП и НДП: несанированную полость рта, тонзиллит, гайморит, хронический фарингит, трахеобронхит, брон-хоэктатическую болезнь, муковисцидоз, БА и др. Для этого важно сделать за 3-6 мес до предполагаемой беременности вакцинопрофилактику против гриппа и пневмонии. Вакцинация от гриппа проводится ежегодно противогриппозной поливакциной против вирусов гриппа серотипов А1, А2 и В. Для этого применяют высокоочищенные вакцины убитыми субстанциями РНК вируса гриппа «Инфлювак». Вакцину от пневмококковой инфекции применяют либо в виде пневмококковой вакцины «Пневмо-23», содержащей субстанции пневмококков 23 серотипов, либо «Пневмо-13» - против 13 серотипов пневмококка (см. Приложение 2). В период эпидемии в местах скопления народа (в общественном транспорте, в магазинах, при посещении лечебных учреждений - женских консультаций, поликлиник, стационаров) следует пользоваться маской (маску менять каждые 2-3 ч), стараться не посещать общественные мероприятия.
Инфекция ДП, в том числе и при беременности, как правило, развивается на фоне сниженного иммунитета после переохлаждения или вследствие прямого контакта с больным человеком.

Внебольничные пневмонии могут возникать при воздействии предрасполагающих этиологически значимых факторов, при которых важную роль играют инфекционные условно-патогенные возбудители, располагающиеся на слизистых оболочках и в лимфоидных структурах верхних отделов респираторного тракта. К ним относятся: *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Streptococcus spp., Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Moraxella catarrhalis, Chlamydophila pneumoniae, Mycoplasma pneumoniae.* Основной путь распространения инфекта в нижние отделы респираторного тракта - бронхогенный.

Чаще всего инфекционное заболевание ДП в первые 1-3 дня проходит с признаками «банальной простуды» - заложенность носа, насморк, боль и першение в горле при глотании, легкое недомогание, быстрая утомляемость. Часто присоединяются субфебрильная температура, лимфаденопатия, головная боль, миал-гии, осиплость голоса и непродуктивный кашель. Обычно «банальная простуда», вызванная нетоксичными вирусными штаммами (риновирус, аденовирус, ри-носинтициальный вирус), при благоприятном разрешении не требует назначения лекарственных препаратов. До обращения к врачу можно принимать травяные чаи: с малиной, липой, эвкалиптом, ромашкой. Лимфаденопатия требует тщательного обследования у врача [анализ крови, иммунологическое обследование на туберкулез, токсоплазмоз, инфекции, передаваемые половым путем (ИППП), при необходимости -УЗИ лимфатических желез с последующей пункцией]. Неосложненное течение ОРВИ длится не более 4-5 дней. Если симптомы ОРВИ приобретают более тяжелое течение в виде интоксикации, повышения температуры тела выше 39 °С, усиления головной боли, боли в мышцах и костях, отсутствия аппетита, то в этих случаях следует подозревать развитие гриппа. Одним из угрожающих осложнений при гриппе является развитие пневмонии. Наиболее эффективным в первые 2 сут гриппозной инфекции является применение противовирусных препаратов с доказанным ингибирующим действием на РНК вируса: осельтамивир в дозе 75 мг 2 р/день или ингаляции занамивира.
При ухудшении состояния и сохранении температуры тела 38 °С и выше, и про-грессировании симптомов интоксикации, скорее всего, в дальнейшем речь может

идти о развитии ВП или в более тяжелых случаях - об атипичной пневмонии на фоне снижения иммунитета. При сохранении высокой температуры допустим прием жаропонижающих средств, предпочтение отдается парацетамолу. Все случаи выявления пневмонии у беременной, независимо от тяжести течения, требуют лечения и наблюдения в условиях стационара (желательно многопрофильного с участием в лечении терапевта, клинического фармаколога и гинеколога). Поэтому практическому врачу важно знать правила назначения тех или иных АМП с учетом их негативного воздействия на плод в различные сроки беременности. В некоторых случаях приходится осознанно идти на прерывание беременности.

В I триместре беременности (0- 14-я неделя), когда идет закладка органов и систем плода, инфекционные заболевания ДП и контакты с вирусами особенно нежелательны. Многие микроорганизмы или их токсины могут проникать через плацентарный барьер. При этом инфицирование околоплодных вод не обязательно, но такая вероятность существует. При этом нежелательно для развития плода и назначение многих химиопрепаратов, в том числе антибиотиков.

Существует ряд препаратов, которые противопоказаны беременным в I триместре. Например, такие как тилорон, умифеновир, меглюмина акридонацетат, диоксометилтетрагидропиримидин, ри-мантадин, азоксимера бромид и другие иммунопротективные и противовирусные средства. Ацетилцистеин, кодеин и этил-морфин[р] также противопоказаны.

Не используют НПВП, противопоказаны препараты:

■ метамизол натрия;

■ индометацин;

■ ибупрофен;

■ мефенамовая кислота;

■ ацетилсалициловая кислота.

Из АГП средством первой линии является лоратадин, но он показан к применению только после I триместра.
Если возникает необходимость в приеме антибиотиков, то допустимы следующие препараты (в тех случаях, когда польза применения ЛС превышает риск для плода, категория риска В или С):

■ аминопенициллины;

■ макролиды (азитромицин, эритромицин);

■ цефалоспорины II-III поколения;

■ цефалоспорины с β-лактамазами.

При этом показано динамическое наблюдение за течением беременности с выполнением всех необходимых скрининговых исследований (состояние гемодинамики, функции почек, печени, ЖКТ, респираторная поддержка). Жизнеспособность плода контролируют результатами УЗИ.

В случае тяжелого осложненного течения ВП при развитии синдрома полиорганной недостаточности и высокой угрозы жизни для беременной производят прерывание беременности по жизненным показаниям и применяют развернутую антимикробную терапию в полном объеме с применением антибиотиков резерва и широкого спектра действия. В этом случае плод сохранять нецелесообразно, поскольку применяется широкий спектр ЛС, обладающих высокой тератогенной активностью, воздействием токсических продуктов из-за всасывания бактериальных токсинов и токсических

продуктов, поступающих в кровоток плода из-за несостоятельности дезинтоксикацион-ных функций печени, почек, ЖКТ самой матери.

Обилие химиопрепаратов, применяемых при лечении пневмонии при беременности, не позволяет полностью исключить тератогенное или другое нежелательное последствие на плод из-за того, что практически нельзя предусмотреть безопасное применение ЛС в сочетании с образом жизни беременной женщины (курение, алкоголизм, наркомания, тяжелая наследственная патология). Поэтому целесообразно при назначении антимикробной и дополнительной химиотерапии руководствоваться общепринятыми в мировой практике правилами (см. Приложение 3).
Лечение острых и хронических инфекций у беременных имеет свои особенности: многие лекарства употреблять в этот период нельзя. Особенно в I триместре беременности, когда у плода происходит развитие органов и тканей, а плацента не защищает от микробных и токсических продуктов (например, при приеме большинства лекарственных препаратов - см. Приложение 4).

Что необходимо знать о других инфекциях у беременной женщины?

Кроме очевидных респираторных инфекций, следует помнить, что у беременной могут быть как вирусные инфекции, так и бактериальные, скрытые, или протекающие остро. Только разумное поведение и следование советам врача помогут предотвратить негативные последствия лекарственной терапии, не безопасные для плода. С какими заболеваниями может столкнуться женщина во время беременности?

Хламидиоз и микоплазмоз. Общие симптомы не являются патогномоничными, и только на них ориентироваться нельзя. Присутствие хламидийной, микоплаз-менной инфекции у беременной лечится использованием препаратов из группы макролидов, которые, помимо прочего, оказывают бактериостатическое внутриклеточное воздействие на грамположи-тельные и грамотрицательные бактерии. Современный представитель - препарат джозамицин. Он относится к ЛС *первой линии,* если выявлена атипичная микрофлора, в том числе при пневмонии. Джозамицин включен в европейские и российские рекомендации как эффективное средство против хламидийной инфекции у беременных, чего нельзя сказать о популярном ранее эритромицине. Препараты *второй линии* - азитроми-цин и амоксициллин. Дополнительно назначают лекарства, улучающие обмен веществ, антиоксиданты и препараты магния. Часто хламидийная, уреаплаз-менная и микоплазменная инфекция у беременных протекают ассоциировано. Для лечения трихомониаза у беременной используют на ранних стадиях местную терапию, отдавая предпочтение кремам и свечам:
■ клотримазол;

■ Тержинан♠;

■ миконазол и др.

Со II триместра переходят к системному лечению и используют следующие препараты:

■ метронидазол - простой и надежный препарат;

■ тенонитрозол;

■ тинидазол;

■ ниморазол.

Лечение проводится короткими курсами, но может повторяться несколько раз, в зависимости от результатов мазков. При ИППП у беременной обязательно назначают соответствующие препараты партнеру.

Уреаплазменная инфекция и беременность. Проводились исследования амни-отической жидкости после преждевременных родов, и на первом месте среди патогенной микрофлоры высевалась уре-аплазма. Для лечения уреаплазмоза в период вынашивания ребенка, используют джозамицин, кларитромицин, местную терапию.

Герпетическая инфекция во время беременности. Различают 2 типа герпеса:

1- й тип - локализуется преимущественно в области губ, на слизистой глаз, в носу, но могут быть множественные высыпания и на других участках тела; 2-й тип - специфические пузырьки поражают половые органы и/или паховую область.

Генитальный герпес - распространенная инфекция человека, представляет собой огромную проблему, если женщина впервые заразилась этой инфекцией во время беременности на ранних сроках.

Клинические проявления. К таковым относят:

■ зуд;

■ покраснение;

■ появление везикул - пузырьков, которые в дальнейшем вскрываются с образованием эрозивной поверхности, а затем корочки;

■ общая слабость;

■ повышение температуры;

■ мышечные боли.

Вирус герпеса 1-го типа особой опасности для плода не представляет, если только не возник впервые. Недельный курс применения мази ацикловир помогает избавиться от высыпаний.

К сожалению, сказать, что *вирус герпеса*

2- го типа не опасен, нельзя. Инфицирование происходит во время секса с партнером как с выраженными клиническими симптомами, так и с бессимптомной герпетической инфекцией. Клинические проявления: высыпания в области половых органов, зуд, жжение, общее недомогание, субфебрильная температура. Генитальный герпес на ранних сроках приводит к развитию следующих патологий с огромной вероятностью:

■ внутриутробные пороки развития плода;

■ замершая беременность и самопроизвольное прерывание;

■ всевозможные пороки развития беременности.

Вопрос о пролонгировании в каждом конкретном случае решается индивидуально. Впервые манифестирующий гени-тальный герпес на раннем сроке - частая причина прерывания беременности по медицинским показаниям.

Цитомегаловирусная инфекция и беременность. К семейству герпесвирусов относят род ЦМВ. Впервые открыт ЦМВ в 50-х годах прошлого столетия. Несмотря на высокую степень инфицирования, клинические проявления наблюдаются у 20% людей, в то время как иммунологические маркеры (АТ к IgG ЦМВ) обнаруживают у 70-90% взрослого населения. Во время беременности иммунитет у женщины ослаблен,

поэтому возможно проявление заболевания. Особенно опасно заражение в I триместре беременности из-за крайне негативного влияния на плод. Острая форма ЦМВ-инфекции на ранних сроках беременности - показание к медицинскому аборту. Признаки ЦМВ-инфекции у беременной: симптомы ЦМВ-инфекции напоминают симптомы ОРВИ, которые длятся не 5-7 дней, а значительно дольше, до 3-4 нед. Симптоматика заболевания на фоне ослабленного иммунитета:

■ слабость;

■ недомогание;

■ увеличение шейных, подчелюстных лимфатических узлов;

■ повышение температурной реакции;

■ головная боль;

■ насморк;

■ озноб;

■ увеличение слюнных желез и миндалин;

■ костно-суставные боли.

ЦМВ приводит к развитию осложнений не только в органах репродуктивной системы. Часто встречаются осложнения со стороны почек, поджелудочной железы, селезенки, печени, легких (в виде атипичной пневмонии), суставов, надпочечников, головного мозга. Эти осложнения больше характерны для генерализованных (обширных) форм ЦМВ-инфекции. Если иммунитет находится в относительном благополучии, яркой клинической картины нет, наблюдается «затянутая» до 6 нед простуда с недомоганием, насморком и температурой, так называемый «моно-нуклеозоподобный синдром». Негативного влияния на беременность ЦМВ можно избежать, если необходимые обследования выполнить заранее. Это важно потому, что IgM обнаруживаются не всегда и оценке подлежит уровень IgG. Разница показателей до беременности и во время нее позволит более точно установить диагноз. Подтверждают инфекцию с помощью ПЦР-анализа, цитологии слюны и мочи, серологических исследований (лучше ИФА). Иммуноглобулины позволят предположить, как длительно существует патологический процесс и какова степень его выраженности. Если IgM больше нормы, это свидетельствует о первичном заражении или реактивации вируса, который персистировал («дремал») в организме женщины. О неблагополучии говорит и повышение IgG в 4 раза и более, скорее всего, инфекция из латентной стадии перешла в острую. Специфического лечения патологии не существует, все мероприятия направлены на укрепление работы иммунной системы. Агрессивные противовирусные средства при беременности противопоказаны.

Инфекция мочевыводящих путей. Изменение гормонального фона у беременной является предрасполагающим фактором к развитию инфекции мочевыводящих путей. Женщину беспокоят учащенное мочеиспускание с резями, дискомфорт в области уретры после акта мочеиспускания, иногда субфебрильная температура. Жалобы могут отсутствовать, а единственным признаком инфекции будут изменения в общем анализе мочи: лейкоциты и бактерии. Что способствует развитию патологии:

■ рост беременной матки;

■ изменение тонуса мочевыводящих путей;

■ нарушение оттока мочи;

■ снижение иммунитета.

Если оставить ситуацию без внимания, то возможны осложнение в виде гестационного пиелонефрита. Это очень серьезные заболевания, угрожающие жизни не только плода, но и матери. Обследования:

■ общий анализ мочи и крови;

■ анализ мочи по Нечипоренко;

■ посев мочи на флору и чувствительность к антибиотикам;

■ суточная ПУ;

■ УЗИ мочевыводящих путей. Внутривенную урографию беременным

выполняют только по жизненным показаниям перед оперативным лечением. При лечении инфекции мочевыводящих путей используют антибиотики с учетом чувствительности и отсутствия поражающего влияния на плод. Предпочтительнее антибиотики из группы пеницилли-нового ряда (амоксициллин, амоксицил-лин + клавулановая кислота), но иногда используют препараты из других групп. В каждом случае это решается индивидуально. Используют фитопрепараты: золототысячника трава + любистока лекарственного корни + розмарина обыкновенного листья, Монурель. Беременность не является противопоказанием к приему этих средств. Рекомендуют делать гимнастику для улучшения оттока мочи. Возможно применение отваров мочегонных трав: семена укропа, почечный чай. Из рациона следует исключить острое, кислое, копченое, соленое, газированные напитки. Клюквенный морс хорошо санирует мочевыводящие пути и подавляет воспаление.
Кишечная инфекция у беременных. Ро-тавирусная и энтеровирусная инфекция имеют сходную симптоматику, отличие в том, что при энтеровирусе поражаются органы ЖКТ, а при ротавирусе имеются дополнительные проявления со стороны глотки, глаз, мышечной ткани, нервной системы и даже сердца.

Ротавирусная инфекция. Признаки (симптомы) кишечной инфекции:

■ боли в области желудка, в животе;

■ тошнота;

■ многократная рвота;

■ частый жидкий стул;

■ повышение температуры;

■ вздутие живота;

■ слабость.

При наличии симптомов кишечной инфекции необходимо сделать бактериальный посев кала на типирование микрофлоры, дизентерийную группу, сальмонеллез. Провести копрологическое исследование кала. Провести эпидемиологические мероприятия (отдельная посуда, предметы туалета, средства гигиены). Что делать в аспекте лечения? В этой ситуации назначают кремния диоксид коллоидный, активированный уголь, смектит диоктаэдриче-ский, полиметилсилоксана полигидрат - ЛС из группы сорбентов. Вышеперечисленные препараты не всасываются в кровь. *Лоперамид при беременности не показан,* так как он блокирует перистальтику кишечника. Лучше приготовить рисовый отвар. Для восстановления водно-солевого баланса используют порошки Гидровит и декстроза + калия хлорид + натрия хлорид + натрия цитрат. При сильной тошноте и рвоте во второй половине беременности показан метоклопрамид. Для стимуляции иммунного ответа рекомендуют свечи интерферон альфа-2b и бензокаин + интерферон альфа-2b + таурин. Особенно это актуально для вирусного поражения. Из антибактериальных

препаратов применяют кишечные антисептики: нифуроксазид. Препараты не всасываются в кровь. Кишечную микрофлору восстанавливают эубиотики: Линекс*, Аципол*, бифидо-бактерии лонгум + энтерококкус фэциум. Необходимо учитывать, что тошнота, боли в животе, рвота и диарея - симптомы, характерные не только для ротавирусной инфекции у беременной, иногда за ними скрываются другие серьезные заболевания. Поэтому следует при необходимости получить консультации инфекциониста, гастроэнтеролога, хирурга.
Стрептококковая и стафилококковая инфекция. При титре этих микробов, не превышающих КОЕ 10^5 степени, и при отсутствии клинических проявлений лечение не требуется. Клиническая картина зависит от локализации патологического процесса. Диагностика инфекции:

■ общий анализ крови и мочи;

■ мазок из влагалища;

■ ПЦР-анализ;

■ посев на возбудителя.

В случаях, если стрептококк или стафилококк стал причиной воспаления влагалища, мочевого пузыря, мочеиспускательного канала, почек, показаны АБТ препаратами аминопенициллиново-го и цефалоспоринового ряда + местное лечение.

ВИЧ-инфекция у беременных. Инкубационный период длится от нескольких месяцев до нескольких лет. Инфицирование не всегда приводит к развитию болезни. Часто ВИЧ-инфекция в течение длительного промежутка времени не имеет симптоматики. Беременность для ВИЧ-инфицированной женщины - тяжелое испытание, так как на фоне подавленного иммунитета развиваются различные осложнения:

■ внутриутробное инфицирование плода;

■ преждевременные роды;

■ генерализованный кандидоз;

■ частые инфекционные заболевания;

■ злокачественные новообразования. Без проведения химиопрофилактики

от матери к плоду вероятность передачи инфекции составляет, по разным данным, от 10 до 50%. Если женщина уже наблюдается в СПИД-центре и получает необходимую терапию, есть вероятность рождения неинфицированного ребенка. В случаях, если результат анализа крови на ВИЧ стал неожиданностью - показана консультация инфекциониста-гинеколога СПИД-центра. В каждом случае вопрос о тактике ведения решается индивидуально. Для уточнения состояния плода, по строгим показаниям, проводят амниоцентез (исследование околоплодных вод) и кордоцентез (исследование крови из пуповинной вены). ВИЧ-инфицированная женщина наблюдается во время беременности у гинеколога женской консультации и гинеколога СПИД-центра.
Источник: http://birth-info.ru/493/ pregnancy-Infektsii-u-beremennykh/

Инфекции, передающиеся половым путем (ИППП): хламидиоз, микоплазмоз,

уреаплазмоз и трихомониаз - самые частые половые инфекции, с которыми сталкиваются гинекологи при обследовании беременной. Заразиться можно во время беременности на любом сроке при контакте с больным партнером, либо заболевания в хронической форме существовали ранее, и диагноз установлен после полного обследования. Клинических проявлений у представительниц слабой половины может и не быть (80% случаев). Тактика лечения зависит от срока, на котором выявилась

патология. В I триместре системную терапию не проводят, а прием лекарств внутрь рекомендован со II триместра беременности, когда закладка внутренних органов плода завершилась. Если процесс протекает остро, то появляются типичные для всех ИППП жалобы:

■ зуд и жжение во влагалище;

■ покраснение;

■ выделения;

■ боли внизу живота;

■ учащенные мочеиспускания с резью;

■ дискомфорт во время сексуального контакта.

Токсоплазмоз. Возбудитель - *Toxoplasma gondii.* Как половой герпес и ЦМВ, токсоплазма провоцирует внутриутробные аномалии развития плода (часто - гидроцефалию), выкидыши, задержки развития и пр. Острый токсоплазмоз на первых неделях ставит продление беременности под сомнение. Заражение происходит от кошек, которые питаются сырым мясом мышей и птиц. Опасность представляют земля с кошачьими экскрементами, некачественная вода, продукты питания с нарушенной термической обработкой. Заболевание у большинства (80%) не имеет выраженных клинических проявлений, напоминает симптомы простуды. В редких случаях увеличиваются шейные и затылочные лимфоузлы, появляется боль в горле, температура, озноб. Токсоплазмоз представляет опасность для беременных, ВИЧ-инфицированных и всех людей, имеющих ослабленный иммунитет, например, после лечения цитостатиками.
Иммунодиагностика токсоплазмоза. IgG положительно, IgM отрицательно.

Инфицирование произошло до зачатия, опасности нет. Если впервые результат оценивается после 18-й недели, выполнение анализа на авидность к токсо-плазмозу уточнит, как давно произошло инфицирование. Высокая авидность свидетельствует о давнем процессе, если количество IgG пограничнo или снижено, токсоплазма угрожает развитию плода, а заражение произошло в последние 4-5 мес.

IgG отрицательно, IgM положительно. Повторите анализ через 7-20 дней, если IgG положительный, то инфицирование присутствует. IgG положительно, IgM положительно. Есть веские основания подозревать острый токсоплазмоз. Некоторые цифры: вероятность передачи плоду и неблагоприятный исход беременности составляет 15% при инфицировании в первые 12 нед. Во II триместре - 30%. В III - 60%. УЗИ позволяет диагностировать пороки развития головного мозга и прочие аномалии. Ам-ниоцентез проводят для определения ДНК токсоплазмы в околоплодных водах. Для лечения используют следующие препараты:

■ спирамицин;

■ сульфадиазин;

■ пириметамин.

Обоснован прием фолиевой кислоты при беременности.

Краснуха и беременность. Краснуха - острая вирусная инфекция, представляющая опасность для беременной. Инфицирование чаще происходит от своего больного ребенка с этой инфекцией. Взрослые переносят краснуху тяжелее, чем дети. Симптомы заболевания:

■ появление сыпи на лице, с распространением по всему телу, кроме ладонной поверхности;

■ повышение температурной реакции;

■ познабливание, боли в мышцах, горле, голове;

■ воспаление суставов пальцев кисти;

■ увеличение шейных и затылочных лимфатических узлов.

Во время беременности вирус проникает в околоплодные воды и ведет к порокам развития: глухоте, слепоте, умственной отсталости, аномалиям развития внутренних органов. Особенно опасно инфицирование вирусом краснухи на ранних сроках. О возможности сохранить беременность решение принимается индивидуально, зависит от сроков, на которых произошло заражение. Если женщина заболела краснухой ближе к III триместру, вероятность рождения здорового ребенка высока, но могут быть осложнения родовой деятельности и малый вес малыша.

Литература

1. Лечение пневмонии у беременных / Под ред. А.Г. Чучалина, Р.С. Фассахова. М.: Атмосфера, 2010. 87 с.

2. Рациональная фармакотерапия заболеваний органов дыхания. Руководство для практикующих врачей / Под ред. А.Г. Чучалина. М.: Литтерра, 2004.

3. Справочник Видаль. Лекарственные препараты в России. Изд. 19. М.: ЮБМ Медика Рус, 2017. 1748 с.

Приложение 1. Профилактические мероприятия перед запланированной беременностью

Провести профилактические прививки (если они не проводились раньше) от кори, коклюша, свинки, краснухи, дифтерии, ветряной оспы, клещевого энцефалита, столбняка.

1. Проводить ежегодные вакцинации от гриппа (август-октябрь).

2. Сделать противопневмококковую вакцину 1 раз на 5 лет (особенно важно для часто болеющих простудными заболеваниями).

3. Санировать полость рта (кариес, гингивит, стоматит).

4. Санировать родовые пути (уретрит, вагинит, кольпит, эрозии шейки матки, воспалительные заболевания придатков). Восстановить нормальную микрофлору половых путей. Восстановить нормальный месячный цикл.

5. Не менее чем за 6 мес до предполагаемой беременности отказаться от употребления табака, алкоголя и наркотических средств.

6. Санировать очаги хронической инфекции верхних ДП (тонзиллит, фарингит, трахеобронхит, полисинусит).

7. Санировать НДП с переводом хронических заболеваний в фазу стойкой ремиссии (бронхоэктазы, муковисцидоз, ХОБЛ, БА).

8. Провести лабораторное исследование на ИППП (ВИЧ, сифилис, гонорею, токсоплазмоз), вирусные гепатиты В и С. При необходимости - лучше сделать вакцинацию против ГВ. Проверить напряженность иммунитета к вирусам простого герпеса, ЦМВ-инфекции, токсоплазмозу, туберкулезу.

9. Пройти генетическое обследование на вероятность генетической передачи заболеваний, в том числе органов дыхания, потомству.

10. Пройти общетерапевтическое обследование (диспансеризацию) на выявление функциональных нарушений, предболезненных состояний и скрыто протекающих заболеваний с проведением функциональных тестовых (ЭКГ, спирометрия, допплерография вен нижних конечностей), ультразвуковых (ЭхоКГ, почек, мочевыводящих путей, органов малого таза), рентгенологических (органов грудной клетки, в том числе маммографию) и лабораторных (общий анализ крови, мочи, биохимических показателей) исследований, консультаций терапевта, кардиолога, флеболога, гастроэнтеролога, невролога, офтальмолога, эндокринолога.

Приложение 2

Таблица 9.2. Категории риска приема лекарственных средств у беременных, установленные FDA (1998 г.)

Категория риска	Результат клинических исследований риска для плода
Категория A	Адекватные исследования по применению у беременных женщин не выявили риска для плода в I триместре, отсутствие доказательства риска в последующих триместрах
Категория B	В исследованиях на животных риск неблагоприятных влияний на плод не выявлен, но адекватные исследования на беременных женщинах не проводились или в исследованиях на животных выявлено побочное воздействие, адекватные исследования на беременных женщинах не выявили риска для плода в I триместре, отсутствие доказательного риска в последующих триместрах
Категория C	ЛС, у которых при исследовании на животных выявлены побочные эффекты, но данные об адекватных исследованиях у беременных женщин отсутствуют. Возможная польза применения данного ЛС у беременных может превышать риск, или отсутствуют как адекватные исследования в репродуктивном периоде на животных, так и в клинических исследованиях
Категория D	Лекарственные препараты с доказанным побочным действием для человека. При этом возможная польза применения этих ЛС у беременных допускает их применение, несмотря на риск
Категория риска	Результат клинических исследований риска для плода
Категория X	При исследовании на животных и людях препарат оказывает тератогенное (онко-генное действие, уродства) действие. При применении ЛС у беременных риск преобладает над пользой

Приложение 3

Таблица 9.3. Абсолютные противопоказания для плода при введении лекарственных средств беременным женщинам (категория X)

Лекарственный препарат	Последствия для плода
Андрогены	Вирилизация, укорочение конечностей, аномалии трахеи, пищевода, сердечно-сосудистой системы (пороки, аневризмы).
Диэтилстильбэстрол	Аденокарцинома влагалища, дефекты шейки матки, пениса, гипотрофия яичек
Стрептомицин	Глухота
Дисульфирам	Спонтанные аборты, расщепление конечностей, косолапость
Эрготамин	Спонтанные аборты, симптомы раздражения ЦНС
Эстрогены	Врожденные дефекты сердца (пороки), феминизация мужского пола, аномалии сосудов
Газообразные анестетики (галотан, хлороформ, эфир, динитрогена оксид)	Спонтанные аборты
Введение ^{131}I для сцинтиграфии	Кретинизм, гипотиреоз
Метилтестостерон[Ж]	Маскулинизация женского плода
Прогестины	Маскулинизация женского плода, увеличение клитора, пояснично-крестцовые сращения
Хинин	Задержка психомоторного развития, ототоксичность, врожденная глаукома, аномалии мочеполовой системы, почек и ЖКТ
Талидомид[Ж]	Врожденные уродства с дефектами костного скелета, конечностей, аномалии ССС, почек и ЖКТ
Триметамидон[Ж]	Характерное лицо (V-образные брови, низко посаженные глаза), аномалии ССС, глаз, ЦНС
Ретиноиды (изотретиноин, ацитретин)	Аномалии конечностей, лицевого черепа, ЦНС, мочеполовой системы, недоразвитие ушных раковин

Таблица 9.4. Категории риска применения некоторых лекарственных средств при беременности (данные Physicans Desk Reference, ed. 52. Montvale. NJ. Medical Economics Company, 1988, с дополнениями*)

Название фарм. группы	Категория риска	Название фарм. группы	Категория риска
НПВП, ЛС		**Противовирусные, ЛС**	
Парацетамол	C	Фамцикловир	B
Ацетилсалициловая кислота (кроме I и III триместров)	C	Амантадин	C
		Ацикловир	C
		Диданозин (ddl)	B
Холина магнил салицилат	C	Фоскарнет натрия	C
		Ганцикловир	C
Диклофенак	B	Ламивудин	C
Дифлунизал	C	Рибавирин	X

Таблица 9.4. Продолжение

Название фарм. группы	Категория риска	Название фарм. группы	Категория риска
Этодолак	C	Саквинавир	B
Фенопрофен	NR (нет данных)	Ставудин (d4T)	C
Флурбипрофен	B	Валацикловир	B
Ибупрофен	NR (нет данных)	Залцитабин (ddC)	C
Индометацин	NR (нет данных)	Зидовудин (AZT)	C
Кетопрофен	NR (нет данных)	*Занамивир (не применяют в I триместре беременности)	C
Кеторолак	C		
Магния салицилат[Р]	NR (нет данных)		
Мефенамовая кислота	C	*Озельтамивир	NR (нет данных)
Налбуметон	C	**Отхаркивающие, муколитики**	
Напроксен	NR (нет данных)	Бензоат	C
Оксапрозин[Р]	C	Кодеин	C
Пироксикам	NR (нет данных)	Декстраметорфан	C
Салсалат[Р]	C	Гвайфенезин	C
Натрия салицилат	NR (нет данных)	Гидроморфон[Р]	C
Сулиндак	NR (нет данных)	*Ацетилцистеин	X
Толметин	NR (нет данных)	*Карбоцистеин	X
		*Бромгексин	B
		*Амброксол (со II триместра, с осторожностью)	C
Респираторные препараты		**Стимуляторы ЦНС, ЛС**	
Беклометазон	NR (нет данных)	Амфетамин	C
Дексаметазон	NR (нет данных)	Бензфетамин[Р]	X
Будесонид	B	Кофеин	C
Кромоглициевая кислота	B	Декстрозамфетамин	C
	B	Диэтилпропион[Р]	B
Недокромил	C	Фенфлурамин	C
Флунизолид	C	Метамфетамин[Р]	C
Флутиказон	C	Метилфенидат[Р]	NR (нет данных)
Триамцинолон	B	Пемолин[Р]	B
Монтелукаст	B	Фендиметразин[Р]	NR (нет данных)
Зафирлукаст	C	Фентирамин[Р]	NR (нет данных)
Антибиотики, ЛС		**Бронходилататоры, ЛС**	
Аминогликозиды (большинство)	**D**	1. ***Адреномиметики***	
Амоксициллин	B	Эпинефрин	C
Ампициллин	B	Эфедрин	C
Азитромицин	B	2. ***Ингаляционные (небулированные) β_2-агонисты короткого действия***	
Азтреонам	B		
Бацитрацин	NR (нет данных)		
Цефалоспорины (II–III генерация)	B	Сальбутамол	C
		Фенотерол	C
Хлорамфеникол	NR (нет данных)	Ипратропия бромид + фенотерол	C
Кларитромицин	C		
Клиндамицин	NR (нет данных)	Тербуталин	C
Дитромицин[Р]	C	3. ***Ингаляционные пролонгированные β_2-агонисты (БАДД)***	
Эритромицин	B		
Фторхинолоны (большинство)	C		
Имипенем	C	Формотерол	B
Сульфонамиды	C	Салметерол	B
Линкомицин и линезолид	C	Индакатерол	C
	NR (нет данных)	Олодатерол респимат[Р]	C

Таблица 9.4. Продолжение

Название фарм. группы	Категория риска	Название фарм. группы	Категория риска
Метамицин	C	4. ***Метилксантины***	
Пенициллины	B	***и ингибиторы ФДЭ***	
(большинство)		Аминофиллин	C
Полимиксины	NR (нет данных)	(теофиллин)	
(M, E)		Аминофиллин	C
Спектиномицины	NR (нет данных)	Рофлумиласт	C
Рифабутин	C	5. ***М-холинолитики***	
Тетрациклины	**D**	Атропин	NR (нет данных)
(большинство)		Дицикломин℘	C
Триметоприм	C	Ипратропия бромид	B
Тримексат℘	**D**	Тиотропия бромид	B
Ванкомицин	C	**ГК**	C
Метронидазол	B	Беклометазон	B
Назальные ЛС		Будесонид	B
Беклометазон	C	Бетаметазон	B
Будесонид	C	Преднизолон	C
Дексаметазон	C	Триамцинолон	C
Флутиказон	C	Флутиказон	B
Триамцинолон	C	**Комбинированные**	
Ксилометазон℘	NR (нет данных)	**ингаляционные ЛС**	
Эфедрин		**(ИГК+БАДД)**	
Эпинефрин	NR (нет данных)	Будесонид +	C
Флунизолид	NR (нет данных)	формотерол	
Фузафюнжин	C	Пульмикорт Комби℘	C
Нафазолин	B	Салметерол +	C
Тетрагидрозолин℘	NR (нет данных)	флутиказон	
Оксиметазолин	C	Беклометазон + фор-	C
Фенилэфрин	NR (нет данных)	мотерол	
Анксиолитики, ЛС		**Комбинированные**	
Алпразолам	NR (нет данных)	**ингаляционные**	
Буспирон	Категория риска	**ЛС, содержащие**	
Хлордиазепам℘	**D**	**БАДД+ХЛДД**	
Хлоразепам℘	B	Олодатерол + тиотро-	C
Диазепам	NR (нет данных)	пия бромид	
Гидроксизин	NR (нет данных)	**Другие ГК**	**D**
Лоразепам	NR (нет данных)	Даназол	**D**
Мепробамат	NR (нет данных)	Станазол℘	X
Мидазолам	NR (нет данных)	**ЛС, применяемые**	
Оксазепам	NR (нет данных)	**при лечении табач-**	
Празепам	**D**	**ной зависимости**	
Местные противоин-		Цитизин	**D**
фекционные ЛС		Варениклина тартрат℘	C
Ацикловир	NR (нет данных)	Никотинсодержащая	**D**
Бацитрицин℘	NR (нет данных)	резинка (Никоретте*)	
Хлорамфеникол		Никотинсодержащий	C
Клиндамицин	C	пластырь	
Клотримазол	NR (нет данных)	**Вакцины, анатокси-**	C
Эконазол	NR (нет данных)	**ны**	
Эритромицин	B	БЦЖ	C
Гентамицин	B	Холера	C
Кетоконазол	C	Дифтерия	C
Метронидазол	B	Столбняк	C
Мупироцин	NR (нет данных)	Гепатиты А и В	C
Неомицин	C	Японский энцефалит	C
Нистатин	B	Корь, паротит,	C
Сульфадиазин серебра	B	краснуха	

Таблица 9.4. Окончание

Название фарм. группы	Категория риска	Название фарм. группы	Категория риска
Тетрагидрозолин[P]	C	Чума	**D**
Бензилдиметил [3-(миристоиламино) пропил]аммоний хлорид моногидрат	NR (нет данных)	Полиомиелит	C
		Бешенство	**D**
		Столбнячный анатоксин	X
Гидроксиметилхиноксалиндиоксид	NR (нет данных)	Грипп	**D**
		Желтая лихорадка	C
Иммунные сыворотки	B	**Седативные и снотворные ЛС**	
Седативные и снотворные ЛС		Хлоробарбитал[P]	**D**
Амобарбитал	B	Эстазолам	X
Бетабарбитал[P]	C	Флуразепам	NR (нет данных)
Этхлорвинол[P]	C	Темазепам	X
Пентобарбитал	X	Триазолам	X
Квазепам[P]	C	Золпидем	B
Секобарбитал[P]	**D**		

Гестационный сахарный диабет

Гестационный сахарный диабет (ГСД) - это заболевание, характеризующееся гипергликемией, впервые выявленной во время беременности, но не соответствующей критериям манифестного СД.

Вариантом нормы для беременных является уровень глюкозы венозной плазмы натощак *<5,1 ммоль/л* и через 1 ч в ходе ПГТТ *<10,0 ммоль/л,* а через 2 ч - *<8,5 ммоль/л* (что при уровне >7,8 ммоль/л соответствует НТГ у небеременных) (табл. 9.5).

Таблица 9.5. Нормальные значения глюкозы венозной плазмы во время беременности

Глюкоза венозной плазмы	Значения, ммоль/л
Натощак	<5,1
Через 1 ч после нагрузки 75 г глюкозы в ходе ПГТТ	<10,0
Через 2 ч после нагрузки 75 г глюкозы в ходе ПГТТ	<8,5

Эпидемиология

ГСД является наиболее частым нарушением обмена веществ у беременных, с которым встречаются врачи разных специальностей. Это обусловлено как увеличением числа беременных с данной патологией, связанного с резким ростом заболеваемости СД в популяции, так и улучшением качества его диагностики.

Распространенность ГСД зависит от этнического состава населения, распространенности СД 2 типа в популяции и используемых программ скрининга. ГСД в Европе осложняет до 4-6% беременностей, в США - до 3,5-17%, при этом он чаще развивается у латиноамериканцев и афроамериканцев. В России имеются немногочисленные работы по оценке распространенности ГСД, что связано с недостаточно налаженным скринингом для выявления данного заболевания, так, по данным некоторых авторов, распространенность ГСД в нашей стране составляет до 7% случаев. Примерно у 25% женщин, перенесших ГСД, в дальнейшем развивается манифестный СД. Женщины с ГСД имеют больший риск развития осложнений беременности в сравнении с беременными без диабета.

Этиология и патогенез

Любая беременность является «диабетогенным фактором», представляя собой физиологический стрессовый тест для функциональных возможностей β-клеток поджелудочной железы, так как во время беременности создается много предпосылок для снижения чувствительности к инсулину.

Физиологическая беременность характеризуется двумя важными изменениями в гомеостазе глюкозы.

1. Беременность можно охарактеризовать как состояние *«ускоренного голодания»,* так как из-за непрерывной передачи глюкозы к плоду и плаценте посредством транспортеров глюкозы GLUT-1 и GLUT-3 происходит быстрая утилизация глюкозы матери. В данный период уровень глюкозы падает быстрее, чем у небеременных, в то время как липолиз и кетогенез активированы.

2. Синтез плацентой стероидных гормонов (плацентарного лактогена, эстрогенов, прогестерона), а также повышение образования кортизола корой надпочечников при одновременном изменении метаболизма и тканевого эффекта инсулина, ускоренное разрушение инсулина почками и активизация инсулиназы плаценты приводят во время беременности к состоянию *физиологической ИР с компенсаторной гиперинсулинемией.*

У некоторых беременных ИР, сопровождающаяся повышенной потребностью в инсулине, превышает функциональный резерв β-клеток поджелудочной железы, выявляет скрытые дефекты инсулинового аппарата, что в итоге проявляется развитием ГСД.

Кроме того, к более редким факторам, влияющим на развитие патологической ИР во время беременности, относятся генетические дефекты, сопровождающиеся изменением чувствительности к инсулину в инсулинзависимых тканях, молекулярные дефекты белков, передающих сигналы инсулина, моногенные варианты СД и т.д.

Результатом ИР и недостаточной секреции инсулина для ее преодоления являются повышение концентрации в плазме крови глюкозы, свободных жирных кислот, некоторых аминокислот и кетонов.

Между приемами пищи выраженная ИР сопровождается избыточным синтезом глюкозы печенью, что служит главной причиной тощаковой гипергликемии у беременных. После еды выраженная ИР способствует снижению опосредованной инсулином утилизации глюкозы тканями, что приводит к чрезмерному повышению постпрандиальной гликемии.
К основным *факторам риска* развития ГСД относят:

■ возраст старше 30 лет;

■ избыточную массу тела/ожирение;

■ СД 2 типа у близких родственников;

■ ГСД в анамнезе;

■ НТГ в анамнезе;

■ многоводие и/или крупный плод в анамнезе;

■ рождение ребенка с массой тела более 4000 г или мертворождение в анамнезе;

■ быструю прибавку массы тела во время данной беременности;

■ АГ;

■ синдром поликистозных яичников и т.д. Можно отметить, что прегестационное ожирение - один из ключевых и самых распространенных факторов риска развития ГСД, что обусловлено уменьшением числа рецепторов к инсулину на поверхности клеток, приводящим к снижению его эффектов. У пациенток с повышенной массой тела действие плацентарных гормонов может привести к усилению уже имеющейся ИР, в результате чего риск развития нарушений углеводного обмена увеличивается в 2-6,5 раза, а при ожирении эти показатели еще выше - до 17%. Также имеются данные о влиянии избыточной гестационной прибавки массы тела на усугубление ИР и развитие ГСД.

ГСД протекает без симптомов, однако даже невыраженная гипергликемия, характерная для данной патологии, определяет высокие риски осложнений со стороны как матери, так и плода, в связи с чем во многих странах проводится активный скрининг для его выявления во время беременности.

Метаболические сдвиги в организме при ГСД отрицательно влияют на течение беременности и родов, которые характеризуются большим числом *акушерских осложнений:* невынашивание беременности, преэклампсия, гестационная АГ, многоводие, материнский травматизм при родах крупным плодом, увеличение частоты кесарева сечения, инфекции мочевыво-дящей системы и т.д.

Угроза прерывания беременности и преждевременных родов встречается в 30-50% случаев, причем установлена связь между невынашиванием беременности и материнской гипергликемией.
Многоводие. В его развитии основную роль играют полиурия плода, реакция водной оболочки плода в ответ на повышенное содержание глюкозы в околоплодных водах, так как она проходит через плацентарный барьер. Многоводие у беременных с нарушениями углеводного обмена также связывают с нарушением глотательных движений у плода в условиях хронической гипоксии.

Гестоз и гестаицонная АГ связаны с гиперинсулинемией, повышающей активность симпатоадреналовой системы, приводящей к увеличению реабсорбции натрия и воды в проксимальных канальцах почек, к повышению чувствительности сосудов к вазоконстрикторам.

Основными причинами родоразреше-ния путем *кесарева сечения* у беременных с ГСД являются крупные размеры плода, цефалопельвическая диспропорция, слабость родовой деятельности, дистоция плечиков и острая гипоксия плода.

К *перинатальным осложнениям* неконтролируемого ГСД относится в первую очередь *диабетическая фетопатия,* частота которой колеблется от 49 до 60%.

Наиболее типичными признаками диабетической фетопатии являются: *макросомия* (вес новорожденного более 90-го перцентиля по перцентильной шкале), *пастозность мягких тканей, лунообразное лицо, короткая шея, гиперемия кожных покровов, петехиальные кровоизлияния, гипертрихоз, висцеромегалия.*

Макросомия является основной причиной родового травматизма. Крупные размеры плода и его диспропорциональное телосложение сопряжены с такими проблемами, как дистоция плечиков плода, перелом ключицы, паралич Эрба, травмы шейного отдела позвоночника, нарушение мозгового кровообращения травматического генеза и др.

Диабетическая фетопатия связана с гиперсекрецией инсулина гипертрофированными β-клетками поджелудочной железы плода, возникающей в ответ на избыточное поступление глюкозы к плоду. Гиперинсулинизм приводит к усилению липогенеза, задержке жидкости, нарастанию массы тела плода. У новорожденных с признаками диабетической фетопатии часто наблюдается висцеромегалия.
В раннем неонатальном периоде в некоторых случаях возможно развитие *респираторного дистресс-синдрома плода* в результате ингибирующего влияния гиперинсулинемии на созревание легочного сурфактанта и угнетение синтеза лецитина.

Отделение плаценты после родов и резкое прекращение поступления глюкозы к плоду в условиях длительной фетальной гиперинсулинемии приводит к *неонатальной гипогликемии.* Метаболизм новорожденных с диабетической фето-

патией также может характеризоваться гипокальциемией, гипомагниемией, гипербилирубинемией, гипоксией.

Чаще всего у детей с умеренно выраженной диабетической фетопатией, не имеющих врожденных пороков развития, к 2-3 мес происходит полный регресс ее признаков.

Диагностика

В связи с тем, что ГСД не имеет клинических симптомов и однозначных предикторов развития, в нашей стране проводится активное обследование всех беременных для своевременного выявления и начала терапии.

Таким образом, диагностика нарушений углеводного обмена во время беременности осуществляется поэтапно в две фазы (рис. 9.6).

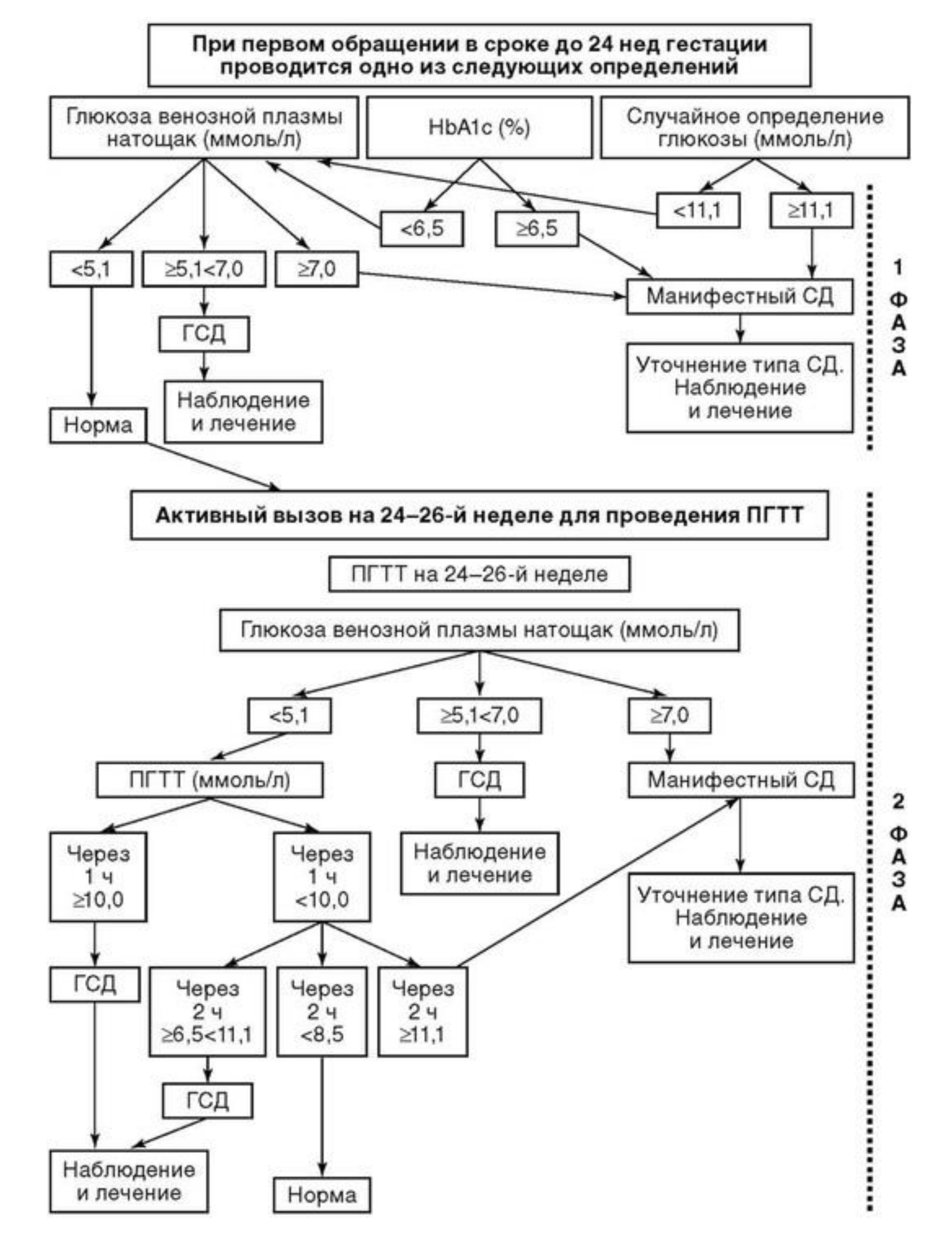


Рис. 9.6. Алгоритм диагностики гестационного сахарного диабета во время беременности

Первая фаза: при первом обращении беременной к врачу любой специальности на сроке с 6-7 до 24 нед гестации всем женщинам в обязательном порядке проводится одно из следующих исследований.

■ Глюкоза венозной плазмы натощак (определение глюкозы венозной плазмы проводится после предварительного голодания в течение не менее 8 ч и не более 14 ч); данное исследование можно провести при проведении первого биохимического анализа крови.

■ Пороговые значения глюкозы венозной плазмы натощак для диагностики ГСД ≥5,1, но <7,0 ммоль/л.

■ При этом для диагноза ГСД достаточно одного получения аномального значения гликемии на любом сроке беременности. Исследуется уровень гликемии только венозной плазмы, использование проб цельной капиллярной крови для выставления диагноза не рекомендуется.
■ При уровне глюкозы плазмы венозной крови, соответствующем критериям постановки диагноза ГСД, вторая фаза скрининга не проводится. Определение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c) с целью диагностики ГСД неинформативно, так как во время беременности физиологически ниже показатели гликемии натощак, ускорен эритропоэз, короче период глюкозотоле-рантности.

Определение HbA1c может проводиться с целью диагностики манифестного СД.

Вторая фаза. Всем беременным, у которых не было выявлено нарушение углеводного обмена на ранних сроках беременности, между 24-й и 28-й неделями (оптимально между 24-26-й неделями) беременности проводится ПГТТ с 75 г глюкозы.

По результатам ПГТТ с 75 г глюкозы для установления диагноза ГСД достаточно хотя бы одного значения уровня глюкозы венозной плазмы из 3, которое было бы равным или выше порогового.

Пороговые значения глюкозы венозной плазмы для диагностики ГСД при проведении ПГТТ с 75 г глюкозы: глюкоза венозной плазмы через 1 ч ≥10,0 ммоль/л, через 2 ч ≥8,5 ммоль/л (табл. 9.6).

Противопоказания к проведению ПГТТ:

■ индивидуальная непереносимость глюкозы;

■ манифестный СД;

■ заболевания ЖКТ, сопровождающиеся нарушением всасывания глюкозы (демпинг-синдром или синдром резецированного желудка, обострение ХП и т.д.). *Временные противопоказания к проведению ПГТТ:*

■ ранний токсикоз беременных (рвота, тошнота);

■ необходимость соблюдения строгого постельного режима (тест не проводится до момента расширения двигательного режима);

■ острое воспалительное или инфекционное заболевание.

ПГТТ с 75 г глюкозы является безопасным нагрузочным диагностическим тестом для выявления нарушения углеводного обмена во время беременности. Тест выполняется на фоне обычного питания (не менее 150 г углеводов в день), как минимум в течение 3 дней, предшествующих исследованию, утром натощак после 8-14-часового ночного голодания. Последний прием пищи должен обязательно содержать 30- 50 г углеводов. Пить воду не запрещается.
Таблица 9.6. Пороговые значения глюкозы венозной плазмы для диагностики гестационного сахарного диабета

Глюкоза венозной плазмы	Значения, ммоль/л
ГСД, при первичном обращении в перинатальный центр	
Натощак	≥5,1, но <7,0
ГСД, пероральный тест толерантности к глюкозе с 75 г глюкозы	
Через 1 ч	≥10,0
Через 2 ч	≥8,5, но <11,1

В процессе проведения теста пациентка должна сидеть. Курение до завершения теста запрещается. ЛС, влияющие на уровень глюкозы крови (поливитамины и

препараты железа, содержащие углеводы, ГК, β-АБ, β-адреномиметики), по возможности следует принимать после окончания теста. Определение глюкозы венозной плазмы выполняется только в лаборатории на биохимических анализаторах либо на анализаторах глюкозы. Использование портативных средств самоконтроля (глюкометров) для проведения теста запрещено.

При получении аномальных значений в исходном измерении нагрузка глюкозой не проводится; при получении аномальных значений во второй точке третье измерение не требуется.

Манифестный сахарный диабет, впервые выявленный во время беременности

В том случае, если результат исследования соответствует категории манифестного (впервые выявленного) СД, больная направляется к эндокринологу для уточнения типа СД и решения вопроса о тактике лечения (табл. 9.7).

Таблица 9.7. Пороговые значения для диагностики манифестного (впервые выявленного) сахарного диабета во время беременности

Параметр	Значения
Глюкоза венозной плазмы натощак	≥7,0 ммоль/л
HbA1c	≥6,5%
Глюкоза венозной плазмы вне зависимости от времени суток и приема пищи или через 2 ч в ходе проведения ПГТТ	≥11,1 ммоль/л

Если патологические значения были получены впервые и нет симптомов гипергликемии, то предварительный диагноз манифестного СД во время беременности должен быть подтвержден уровнем глюкозы венозной плазмы натощак или HbA1c с использованием стандартизированных тестов.

При наличии симптомов гипергликемии для установления диагноза СД достаточно одного определения в диабетическом диапазоне (гликемии или HbA1c).

В случае выявления манифестного СД он должен быть в ближайшие сроки квалифицирован в какую-либо диагностическую категорию, согласно действующей классификации ВОЗ, например, СД 1 типа, СД 2 типа и т.д.

Лечение

Главным терапевтическим шагом при ГСД является диетотерапия, позволяющая добиться снижения ИР.

Основные принципы коррекции питания при ГСД.

■ Режим питания беременной с ГСД должен включать три основных приема пищи и 2-3 перекуса.

■ Углеводы с высоким содержанием пищевых волокон должны составлять около 38-45% суточной калорийности пищи, белки - 20-25% (1,3 г/кг), жиры – до 30%.

■ Исключение легкоусвояемых углеводов.

■ Ограничение жиров животного происхождения.

■ Растительная клетчатка 30-40 г (отруби, овощи, злаковые, фрукты). Суточный калораж, необходимый для обеспечения метаболических потребностей матери и плода, зависит от ИМТ матери до наступления беременности (табл. 9.8). В среднем рекомендуется уменьшение суточной калорийности до 1600-1800 ккал/сут, что уменьшает вероятность гипергликемии, но не вызывает кетонурию у женщин с избыточной массой тела.

На поздних сроках беременности растущему плоду ежедневно, дополнительно к обычному количеству пищи (при условии, что до беременности был нормальный ИМТ), необходимо всего 300 ккал.

Таблица 9.8. Рекомендуемая суточная калорийность пищи при гестационном сахарном диабете

Исходный ИМТ	Расчет суточной калорийности
Нормальная масса тела (ИМТ 18-24,99 кг/м²)	30 ккал/кг
Избыточная масса тела (масса тела, превосходящая идеальную на 20-50%, ИМТ 25-29,99 кг/м²)	25 ккал/кг
Ожирение (масса тела, превосходящая идеальную более чем на 50%, ИМТ >30 кг/м²)	12-15 ккал/кг

Второй важный аспект лечения - расширение физической активности, которая должна быть индивидуально подобрана и не должна провоцировать повышение АД и стимулировать сократительную активность матки. Необходима осторожность при наличии у пациентки угрозы прерывания беременности. Беременным рекомендуются дозированные аэробные физические нагрузки в виде ходьбы не менее 150 мин в неделю, посещения бассейна, йога для беременных, занятия на кардиотренажерах. До и после физических нагрузок необходим контроль гликемии.

При своевременной модификации образа жизни консервативная терапия эффективна в 70-85% случаев.
Самоконтроль гликемии и других показателей во время беременности также является неотъемлемой частью в управлении ГСД и включает определение следующих параметров:

■ гликемии с помощью портативных приборов (глюкометров) натощак, перед и через 1 ч после основных приемов пищи;

■ контроль кетонурии, особенно при раннем гестозе и после 28-30 нед беременности (повышение потребности в инсулине и риска диабетического кетоацидоза);

■ АД;

■ шевелений плода;

■ массы тела;

■ ведение дневника самоконтроля и пищевого дневника.

При появлении кетонурии или кетоне-мии рекомендуется введение дополнительного приема углеводов (= 15 г) перед сном или в ночное время.

Основные цели лечения (немедикаментозного и медикаментозного):

■ глюкоза плазмы натощак - перед едой/перед сном/натощак/в 3 ч ночи <5,1 ммоль/л;

■ глюкоза плазмы через 1 ч после еды <7,0 ммоль/л;

■ кетонурия - нет;

■ АД - <130/80 мм рт.ст. Самоконтроль гликемии проводится обязательно ежедневно, несколько раз в сутки, частота самоконтроля гликемии зависит от варианта терапии, на которой находится пациентка.

■ Если пациентка только на диетотерапии - *4 р/сут* (натощак, через 1 ч после основных приемов пищи).

■ Если пациентка на инсулинотерапии - *не менее 7 р/сут* (перед и через 1 ч после основных приемов пищи, на ночь, при необходимости чаще). Контроль

постпрандиального уровня гликемии проводится именно через 1 ч, а не через 2 ч, как вне беременности. Это связано с ускоренной утилизацией глюкозы во время беременности.

При отсутствии компенсации на фоне проведения немедикаментозных вмешательств в управление ГСД инициируют инсулинотерапию.

Показаниями к началу инсулинотера-пии являются:

■ невозможность достижения целевых значений гликемии на фоне диетотерапии (повышение уровня глюкозы *более 5,1 ммоль/л* утром натощак и более *7,0 ммоль/л* через 1 ч после приема пищи) более 2 раз в течение 1-2 нед наблюдения;
■ наличие признаков диабетической фе-топатии по данным УЗИ, которая является косвенным свидетельством хронической гипергликемии. Их выявление требует немедленной коррекции питания, дополнительного контроля гликемии *через 2 ч* от начала приема пищи с целью выявления возможного смещения пиков гипергликемии при употреблении большого количества жира и белка и рассмотрения вопроса о назначении препрандиального инсулина при выявлении гипергликемии *(целевой уровень через 2 ч после еды менее 6,7 ммоль/л);*

■ впервые выявленное или нарастающее многоводие при установленном диагнозе ГСД (в случае исключения других причин многоводия), что также косвенно свидетельствует о хронической гипергликемии.

Основными ультразвуковыми признаками диабетической фетопатии являются:

■ крупный плод (окружность живота плода >75 перцентиля);

■ гепато/спленомегалия;

■ кардиомегалия/кардиопатия;

■ двойной контур головки плода;

■ отек и утолщение подкожножирового слоя;

■ утолщение шейной складки.

Принципы инсулинотерапии при ГСД

При повышении гликемии натощак необходима инициация терапии инсулином пролонгированного действия.

■ При этом стартовая доза базального инсулина 0,1 ЕД/кг массы тела (0,16- 0,2 МЕ/кг при избыточной массе тела до беременности) вводится однократно перед сном в 22.00-24.00.

■ Титрация дозы проводится каждые 3 дня с увеличением дозы инсулина на 2 ЕД до достижения целевого значения гликемии натощак.

■ При дозе базального инсулина более 40 ЕД/сут целесообразно рассмотреть двукратный режим введения (30% дозы утром и 70% дозы перед сном, если продолжительность препарата менее 20 ч).

При повышении уровня гликемии через 1 ч после приема пищи необходима инициация терапии препаратами инсулина короткого или ультракороткого действия.

■ Стартовая доза короткого/ультракороткого инсулина перед едой: 1 ЕД на 10- 12 г углеводов, вводится за 15-20 мин до приема пищи, сопровождающегося постпрандиальной гипергликемией.
■ Титрация дозы проводится каждые 3-4 дня с увеличением дозы на 1-2 ЕД до достижения целевого значения пост-прандиальной гликемии.

■ С учетом нарастания ИР во второй половине беременности целесообразно введение аналога инсулина ультракороткого действия за 20-30 мин до еды, короткого действия - за 40-60 мин до еды.

Потребность в инсулине при ГСД, так же как и при манифестном СД, повышается с увеличением срока беременности. Режим инсулинотерапии подбирают на основании подробного дневника самоконтроля гликемии. В среднем суточная потребность в инсулине во время беременности составляет: в I триместре - 0,7 ЕД/кг, во II триместре - 0,8 ЕД/кг, в III триместре - 0,9-1,0 ЕД/кг.

Во время беременности запрещается использование биоподобных инсулиновых препаратов, не прошедших полную процедуру регистрации ЛС (табл. 9.9).

Применение любых таблетированных сахароснижающих препаратов во время беременности и грудного вскармливания запрещено.

Фармакологический профиль генно-инженерных препаратов человеческого инсулина не полностью соответствует профилю эндогенного инсулина в норме. Во время беременности постпрандиаль-ный прирост гликемии наблюдается через 70-90 мин, в то время как максимальный пик действия наступает через 2-3 ч после подкожного введения. Кроме того, человеческие инсулины обладают достаточно высокой вариабельностью действия. В связи с чем в случае использования интенсифицированного режима инсулиноте-рапии препараты человеческого инсулина могут оказаться менее эффективны и безопасны.

Таблица 9.9. Препараты инсулина, разрешенные во время беременности

Препарат инсулина	Название	Способ введения
Генно-инженерные инсулины человека короткого действия	Инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный] (Актрапид НМ♠)	Шприц-ручка, помпа
	Инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный] (Инсуман Рапид ГТ♠)	Шприц-ручка, помпа
	Инсулин растворимый [человеческий генно-инженерный] (Хумулин Регуляр♠)	Шприц-ручка, помпа
Генно-инженерные инсулины человека средней продолжительности действия (НПХ-инсулины)	Инсулин-изофан [человеческий генно-инженерный] (Протафан НМ♠)	Шприц-ручка
	Инсулин-изофан [человеческий генно-инженерный] (Хумулин НПХ♠)	Шприц-ручка
	Инсулин-изофан [человеческий генно-инженерный] (Инсуман Базал ГТ♠)	Шприц-ручка
Аналоги инсулина ультракороткого действия	Инсулин лизпро (Хумалог♠)	Шприц-ручка, помпа
	Инсулин аспарт (НовоРапид♠)	Шприц-ручка, помпа
Аналоги инсулина длительного действия	Инсулин детемир (Левемир♠)	Шприц-ручка
	Инсулин гларгин (Лантус♠)	Шприц-ручка

Аналоги инсулина близко имитируют прандиальную секрецию инсулина, поэтому имеют преимущества по сравнению с человеческими генно-инженерными инсулинами. Также при использовании аналогов инсулина отмечается более плавный контроль гликемии, связанный с их более предсказуемой абсорбцией, в связи с чем при их применении значительно снижается риск гипогликемий, в том числе ночных.

Ведение родов при гестационном сахарном диабете

ГСД сам по себе не является показанием к досрочному родоразрешению и плановому кесареву сечению. Родоразреше-ние при ГСД целесообразно проводить не позднее 38-39 нед гестации, оптимальным методом являются естественные роды с контролем гликемии. Показания к плановому кесареву сечению при ГСД являются

общепринятыми в акушерстве. Во избежание родового травматизма целесообразно рассмотреть вопрос применения планового кесарева сечения при наличии у плода выраженных признаков диабетической фетопатии.

Послеродовое наблюдение

В случае, если пациентка находилась на инсулинотерапии, сразу после родоразрешения инсулин отменяют. В течение первых 2 сут после родов необходимо обязательное измерение уровня глюкозы венозной плазмы с целью выявления возможного нарушения углеводного обмена.

Пациентки, перенесшие ГСД, являются группой высокого риска по его развитию в последующие беременности и СД 2 типа в будущем. Женщины, перенесшие ГСД, должны находиться под постоянным контролем со стороны эндокринолога и акушера-гинеколога.

Через 4-12 нед после родов всем женщинам с уровнем глюкозы венозной плазмы натощак <7,0 ммоль/л проводится ПГТТ с 75 г глюкозы (исследование глюкозы натощак и через 2 ч после нагрузки) для реклассифика-ции степени нарушения углеводного обмена.

Пациенткам, перенесшим ГСД, рекомендуется модифицировать образ жизни, соблюдать диету, направленную на снижение массы тела, расширить объем физической активности с целью профилактики развития СД 2 типа.

Следующую беременность необходимо планировать для минимизации влияния факторов риска повторного развития нарушения углеводного обмена.

Литература

1. Бурумкулова Ф.Ф., Петрухин В.А., Гурьева В.М. и др. Ожирение и патологическая прибавка массы тела в патогенезе акушерских осложнений при гестационном сахарном диабете// Акушерство и гинекология. 2012. Спец. выпуск. С. 36-42.
2. Дедов И.И., Краснопольский В.И., Сухих Г.Т. и др. Российский национальный консенсус «Гестационный сахарный диабет: диагностика, лечение, послеродовое наблюдение» // Сахарный диабет. 2012. № 4.С. 4 - 10.

3. Дедов И.И., Шестакова М.В., Майоров А.Ю. и др. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом / Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой, А.Ю. Майорова (8-й выпуск) // Сахарный диабет. 2017. Т. 1. С. 120-122.

4. Blumer I., Hadar E. et al. Diabetes and Pregnancy: An Endocrine Society Clinical Practice Guideline // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2013. Vol. 98, N 11. P. 4227-4249.

Глава 10. Ревматология

Указатель описаний ЛС

Глюкокортикоиды

Преднизолон

Метилпреднизолон

Дексаметазон

Противомалярийное средство

Гидроксихлорохин

Иммунодепрессанты

МетотрексатАзатиопринЦиклоспоринМикофенолата мофетилЦиклофосфамид

Генно-инженерные биологические препараты

Инфликсимаб

Адалимумаб

Этанерцепт

Белимумаб

Ритуксимаб

Антикоагулянты

Варфарин

Низкомолекулярный гепарин

Иммуномодуляторы

Внутривенный иммуноглобулин

Нестероидные

противовоспалительные

препараты

ДекскетопрофенИндометацинНапроксенНимесулид

Анальгетики

Парацетамол Трамадол

Синтетические базисные противовоспалительные препараты

Сульфасалазин

Антибактериальные препараты

ДоксициклинАзитромицинЦипрофлоксацин

Салициловая кислота + цинка оксид - *порошок для наружного применения*

Витамины и витаминоподобные средства

Кальцитриол *капсулы*

Ревматоидный артрит

Ревматоидный атрит (РА) - хроническое системное иммуновоспалительное заболевание неизвестной этиологии, сопровождающееся развитием симметричного прогрессирующего эрозивно-деструктивного полиартрита и внесуставными проявлениями.

Эпидемиология

Распространенность РА среди взрослого населения составляет 0,5-3%. При этом женщины болеют чаще мужчин (3:1). Заболевание встречается во всех возрастных группах, в том числе у детей.

Этиология и патогенез

Этиология РА не установлена. Предполагают, что заболевание развивается в результате сложного взаимодействия генетических и внешнесредовых факторов. В качестве потенциальных этиологических факторов прежде всего рассматриваются инфекционные агенты - ВЭБ, парвовирус В19, вирусы краснухи, герпеса, ретровирусы, лентивирусы, РНК-онковирусы типов С и В и др. Считается, что имеет место не первичная инфицированность, а реактивация латентной вирусной инфекции в результате дефекта иммунитета.

В основе *патогенеза* РА лежат сложные, многоступенчатые нарушения иммунного ответа, следствием которых является развитие самоподдерживающего хронического аутоиммунного воспаления. В процессе клинически латентного неспецифического воспаления в синовиальной ткани создаются условия для ее повреждения, в результате чего отдельные ее компоненты вступают в контакт с иммунокомпетентными клетками. В нормальных условиях организм толерантен к собственным антигенам. При РА эта толерантность по неизвестным причинам утрачивается, и возникает аутоиммунная реакция по отношению к антигенам собственных суставных тканей. Именно развитие такой реакции означает истинное начало РА. Дальнейшее поддержание хронического воспаления осуществляется двумя возможными механизмами:

■ реакцией нормальных иммунокомпетентных клеток на изменившиеся собственные антигены или

■ реакцией изменившихся в ходе мутаций иммунокомпетентных клеток на нормальные аутоантигены.

Нельзя исключить возможность сочетания этих механизмов у одного и того же пациента на разных стадиях болезни.

При РА воспаление не может обеспечить элиминацию первичного «артритогенно-го» антигена, вследствие чего происходит персистенция повреждающего фактора на фоне патологически активных воспалительных реакций. Все это приводит к хро-низации воспалительного процесса и, как следствие, к дальнейшему повреждению тканей и нарушению функции суставов.

Основной патогенетический механизм РА связан с патологической активацией системы иммунитета, которая характеризуется преобладанием иммунного ответа Т-хелперов 1-го типа (Th1), нарушением баланса между синтезом провоспали-тельных (ФНОα, ИЛ-1 и др.) и антивоспалительных (ИЛ-10 и др.) цитокинов. При этом если на ранних стадиях РА ведущее значение принадлежит Т-клеточным нарушениям, то на поздних стадиях болезни начинают преобладать автономные, независимые от Т-клеток патологические процессы, возможно, связанные с взаимодействием синовиальных клеток и компонентов внеклеточного матрикса.

Следствием активации Т-хелперов, моноцитарно-макрофагальных клеток, продукции цитокинов и других сложных процессов является поликлональная стимуляция В-клеток, что приводит к синтезу аутоантител и образованию иммунных комплексов. Одним из таких аутоантител, образованных к Fc-фрагменту собственного IgG, является рф. Причина образования РФ до сих пор остается неясной. Возможно, IgG при РА изменен и обладает аутореактивностью. Нельзя исключить, что причиной продукции РФ является излишняя активность иммунокомпетентных клеток, которые могут воспринимать нормальный IgG как чужеродный и вырабатывать против него АТ.

Образование иммунных комплексов РФ-IgG ведет к активации системы комплемента, продукты которой (мембраноа-такующий комплекс С5-С9 и анафилоток-сины С3а и С5а) обладают выраженным провоспалительным и цитотоксическим потенциалом, что способствует хронизации воспаления, деструкции хряща и костей. Кроме РФ, при РА обнаруживается более 20 видов различных аутоантител [АТ к ДНК и антинуклеарному фактору (АНФ), АТ к протеинам, связанным с нуклеиновой кислотой, АТ к нативному коллагену 1-го и 2-го типа, АТ к гистонам, антицитоскелетные АТ (АТ к актину, ви-ментину), антинейтрофильные АТ, анти-цитруллиновые АТ]. Часть из них также принимает участие в образовании иммунных комплексов, часть обладает прямым повреждающим действием. Однако роль всех вышеописанных АТ в патогенезе и диагностике РА не совсем ясна.

Фундаментальное значение в патогенезе РА имеют дефекты апоптоза (запрограммированной клеточной гибели) иммунокомпетентных клеток, нарушения нормальных механизмов клиренса апоп-тозных клеток и иммунных комплексов из кровяного русла.

Классификация

Согласно МКБ-10 (табл. 10.1), РА отнесен к XIII классу «Болезни костно-мы-шечной системы и соединительной ткани», группе «Воспалительные артропатии» (М05-М14). Выделены серопозитивный РА (М05) и другие ревматоидные артриты (М06), к которым отнесен и серонегативный РА.

До последнего времени в России в клинической практике использовалась рабочая классификация РА (1979 г.), в которой выделялись клинико-анатомическая форма заболевания, его иммунологический вариант (серопозитивный, серонегативный), степень активности (от 0 до 3), рентгенологическая стадия по классификации Штейнброкера, ФК (1-4).

В 2007 г. Ассоциацией ревматологов России был принят новый переработанный проект классификации РА.

Рабочая классификация РА

1. *Основной диагноз.*

■ Ревматоидный артрит серопозитивный (М05.8).

■ Ревматоидный артрит серонегативный (М06.0).

Таблица 10.1. Классификация ревматоидного артрита по Международной классификации болезней 10-го пересмотра

Код МКБ	Наименование
М05.	Серопозитивный РА
М05.0	Сидром Фелти
М05.1	Ревматоидная болезнь легких
М05.2	Ревматоидный васкулит

M05.3	РА с вовлечением других органов и систем. *Ревматоидные кардит (I52.8), эндокардит (I39.), миокардит (I41.8), миопатия (G73.7), перикардит (I32.8), полинейропатия (G63.6)*
M05.8	Другие серопозитивные РА
M05.9	Серопозитивный РА неуточненный
M06.	Другие РА
M06.0	Серонегативный РА
M.06.1	Болезнь Стилла у взрослых
M06.2	Ревматоидный бурсит
M06.3	Ревматоидный узелок
M06.4	Воспалительная полиартропатия
M06.8	Другие уточненные РА
M.06.9	РА неуточненный

■ Особые клинические формы ревматоидного артрита: синдром Фелти (М05.0), болезнь Стилла, развившаяся у взрослых (М06.1).

■ Вероятный ревматоидный артрит (М05.9, М06.4, М06.9).

2. *Клиническая стадия.*

■ Очень ранняя стадия: длительность болезни <6 мес.

■ Ранняя стадия: длительность болезни до 1 года.

■ Развернутая стадия: длительность болезни >1 года при наличии типичной симптоматики РА.

■ Поздняя стадия: длительность болезни 2 года и более + выраженная деструкция суставов (III-IV рентгенологическая стадия).

3. *Степень активности болезни*.*

■ 0 - ремиссия (DAS28 <2,6).

■ 1 - низкая (DAS28 2,6-3,3).

■ 2 - средняя (DAS28 3,3-5,1).

■ 3 - высокая (DAS28 >5,1).

4. *Внесуставные (системные) проявления* (ревматоидные узелки, кожный васкулит, генерализованная амиотрофия и др.).

5. *Инструментальная характеристика.*

■ Наличие эрозий (по данным рентгенографии, возможно МРТ, УЗИ): неэрозивный, эрозивный.

■ Рентгенологическая стадия (по Штейн-брокеру, модифицированная): I - околосуставной остеопороз; II - признаки

I стадии и сужение суставной щели, единичные эрозии (до пяти); III - признаки

II стадии и множественные эрозии, подвывихи суставов; IV - признаки III стадии и костный анкилоз.

6. *Дополнительная иммунологическая характеристика - обнаружение АЦЦП.*

■ АЦЦП-позитивный.

■ АЦЦП-негативный.

7. *ФК.*

■ 1 - полностью сохранены профессиональная и непрофессиональная деятельность, способность к самообслуживанию.

■ 2 - ограничена профессиональная деятельность.

■ 3 - ограничены профессиональная и непрофессиональная деятельность, способность к самообслуживанию сохранена.

■ 4 - ограничены все виды деятельности, в том числе способность к самообслуживанию.

8. *Осложнения:* остеонекроз, системный остеопороз, туннельные синдромы, вторичный системный амилоидоз, вторичный артроз, подвывихи в атланто-аксиальном суставе, в том числе с миелопа-тией, нестабильностью шейного отдела позвоночника.

Оценка активности заболевания (Disease Activity Score) по рекомендациям Европейской Ревматологической Лиги (EULAR):

DAS28 = 0, 56 × (БС28) +0,28 × (ПС28) + 0,70 × ln(СОЭ) + 0,014 × (ОСЗ),

где ПС - число припухших суставов; БС - число болезненных суставов; ОСЗ - оценка состояния здоровья пациентом по ВАШ (см).

Индекс DAS используется как метод оценки активности РА и контроля эффективности терапии. Автоматический расчет DAS28 можно произвести на сайте www. das-score.nl.

Клиническая картина

Течение болезни складывается из нескольких последовательных стадий - ранней, развернутой и поздней, каждая из которых имеет свои клинические особенности. Суставной синдром является ведущим в клинической картине РА.

Ранняя стадия РА - условно выделенная, клинико-патогенетическая стадия заболевания с длительностью активного синовита до 1 года, характеризуется преобладанием экссудативных изменений в пораженных суставах и частым атипичным течением. Выделение понятия «ранний РА» связано со сложившимися в настоящее время представлениями о патогенезе болезни и необходимости проведения ранней активной терапии РА. Ранний РА может дебютировать как *«недифференцированный артрит».*
Более чем у 70% больных развитию стойкого артрита предшествует так называемый *доклинический период.* Наиболее частыми *ранними симптомами* являются: полиартралгии (33%), немотивированная утомляемость/слабость (21%), чувство онемения кистей/стоп (13%), миалгии (12%).

Чаще других первыми в патологический процесс при РА вовлекаются суставы кистей (35%) и коленные (35%) суставы, что является типичным для ранней стадии РА. Плечевые суставы первыми поражаются в 20% случаях. Первичное поражение суставов стоп отмечается у 10-30% пациентов.

Развернутая стадия РА - заболевание с отчетливо выраженной симптоматикой при длительности болезни более 12 мес. Суставной синдром имеет стойкий, симметричный и полиартикулярный характер с преимущественным поражением проксимальных межфаланговых, пястно-фаланговых суставов кистей, плюснефаланговых суставов стоп и других суставов. Типичным является выявление признаков высокой лабораторной активности, обнаружение РФ в сыворотке крови и множественных эрозий по данным рентгенографии суставов.

Поздняя стадия РА определяется как стадия необратимых структурных изменений (деформаций) суставов при длительности болезни более 2 лет. Поздняя стадия РА характеризуется выраженной деструкцией суставов (рентгенологическая стадия III-IV) без выраженных признаков активного воспаления. Неуклонное прогрессирование болезни приводит к формированию различных видов подвывихов и контрактур суставов. Наиболее типичными деформациями суставов при РА являются следующие.

■ *Ульнарная девиация кисти («плавники моржа»)* - отклонение пальцев в сторону локтевой кости, обусловленное подвывихами в пястно-фаланговых суставах и слабостью периартикулярных мышц.

■ Деформация пальцев *по типу «шея лебедя»* - сгибательная контрактура в пястно-фаланговых суставах, переразгибание в проксимальных и сгибание в дистальных межфаланговых суставах.
■ Деформация фаланг *по типу «пуговичной петли» или «бутоньерки»* - сгибание в проксимальных межфаланговых суставах и переразгибание дистальных межфаланговых суставов.

■ Деформация кисти *по типу «лорнетки»* происходит вследствие резорбтивной артропатии. При этом укорачиваются пальцы, фаланги вклиниваются одна в другую с последующим развитием сги-бательной контрактуры.

■ *«Молоткообразная»* деформация пальцев стоп - подвывихи головок плюсне-фаланговых суставов и сгибательные контрактуры межфаланговых суставов стоп.

■ Сгибательная и вальгусная деформация коленных суставов.

Внесуставные (системные) проявления нередко сопутствуют поражению суставов при РА (табл. 10.2).

Сочетание атрофии межкостных мышц кистей, а также мышц тенара и гипотенара с припухлостью пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов создает картину типичной ревматоидной кисти. Генерализованное снижение мышечной массы и силы характеризует развитие *саркопении* и/или *кахексии* при РА.

Таблица 10.2. Внесуставные проявления ревматоидного артрита

• Лихорадка. • Потеря веса. • Амиотрофия. • Лимфаденопатия	• Кожа: ревматоидные узлы, дигитальный артериит, ливедо-ангиит. • Сердечно-сосудистая система: васкулит (коронариит, артериит), поражение клапанов сердца, раннее развитие атеросклероза. • Дыхательная система: плеврит, облитерирующий бронхиолит, фиброзирующий альвеолит, ревматоидные узелки в легких (синдром Каплана). • Нервная система: нейропатия (компрессионная, сенсорно-моторная), множественный мононеврит, шейный миелит. • Система крови: анемия, тромбоцитоз, нейтропения. • Почки: гломерулонефрит, амилоидоз. • Глаза: эписклерит, склерит, сухой кератоконъюнктивит

Особые клинические синдромы при РА.

■ *Синдром Фелти* - артрит, нейтропе-ния, спленомегалия, гепатомегалия и другие внесуставные проявления (ва-скулит, нейропатия, фиброзирующий альвеолит и т.д.).

■ *Болезнь Стилла взрослых* - артрит/ артралгии, рецидивирующая фебрильная лихорадка, макулопапулезная сыпь, нейтрофильный лейкоцитоз, серонега-тивность по РФ, повышение уровня фер-ритина в крови.

■ *RS3PE-синдром (Remitting Seronegative symmetric synovitis with Pitting Edema)* - ремиттирующий серонегатив-ный симметричный синовит с «подушкообразным» оттеком тыла кисти по типу «боксерской перчатки».

■ *Синдром Каплана* - сочетание РА с узловым пневмокониозом. Впервые был описан у больных силикозом шахтеров, но впоследствии обнаружен и при других пневмокониозах.
■ *Синдром Шегрена* - поражение слезных и слюнных желез с развитием сухого кератоконъюнктивита и паренхиматозного паротита.

Диагностика

1. Оценка субъективных симптомов (жалобы, анамнез заболевания).

2. Общий осмотр с оценкой возможных внесуставных проявлений.

Обследование суставов с определением числа болезненных и припухших суставов и подсчетом индекса DAS28 (www. das-score.nl).

3. Лабораторные исследования.

■ Клинический анализ крови.

■ Биохимическое исследование крови (общий белок, АЛТ, АСТ, мочевина, креа-тинин, натрий, калий, глюкоза, ХС).

■ Общий анализ мочи.

■ Определение СРБ, РФ.

■ Исследование синовиальной жидкости (при моно-/олигоартрите крупных суставов).

Дополнительно.

■ АЦЦП, АНФ, иммуноглобулины крови (IgG, IgM, IgA).

4. Инструментальные исследования.

■ Рентгенография кисти, стоп и других пораженных суставов.

■ Рентгенография грудной клетки. *Дополнительно.*

■ Остеоденситометрия (ДЭРА поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедра) у больных с высоким риском остеопороза.

■ МРТ суставов (на ранней стадии РА).

■ УЗИ суставов.

■ ЭГДС у больных, длительно получающих НПВП или ГК.

Диагностика РА базируется на критериях, предложенных экспертами ACR 1987 г.

Диагностические критерии РА (ACR, 1987 г.).

1. Утренняя скованность >1 ч.

2. Артрит трех и более суставов.

3. Артрит суставов кистей (одной из следующих групп суставов: лучезапястных, пястно-фаланговых и проксимальных межфаланговых суставов).

4. Симметричный артрит.

5. Ревматоидные узелки.

6. Обнаружение РФ в сыворотке крови.

7. Рентгенологические изменения суставов, характерные для РА.

Диагноз РА ставят при наличии не менее 4 из 7 критериев, при этом критерии с 1-го по 4-й должны сохраняться по крайней мере в течение 6 нед. Чувствительность критериев составляет 91-94%, а специфичность - 89%.
Для диагностики ранних стадий РА могут быть использованы классификационные критерии EULAR 2010 г. (табл. 10.3).

Диагноз РА может быть установлен при общем счете не менее 6 баллов.

Таблица 10.3. Классификационные критерии ревматоидного артрита ACR/EULAR 2010 г.

Критерии	Баллы
A. Клинические признаки поражения суставов (припухлость и/или болезненность при объективном исследовании) (0-5 баллов).	
1 крупный сустав.	0
2-10 крупных суставов.	1
1-3 мелких сустава (крупные суставы не учитываются).	2
4-10 мелких суставов (крупные суставы не учитываются).	3
>10 суставов (как минимум 1 мелкий сустав)	5
B. Тесты на РФ и АЦЦП (0-3 балла, требуется как минимум 1 тест).	
Отрицательны.	0
Слабопозитивны для РФ или АЦЦП (превышают верхнюю границу нормы, но не более чем в 3 раза).	2
Высокопозитивны для РФ или АЦЦП (более чем в 3 раза превышают верхнюю границу нормы)	3
C. Острофазовые показатели (0-1 балл, требуется как минимум 1 тест).	
Нормальные значения СОЭ и СРБ.	0
Повышение СОЭ или уровня СРБ	1
D. Длительность синовита (0-1 балл).	
<6 нед.	0
6 нед	1

Дифференциальная диагностика

Тщательного дифференциального диагностического поиска требуют пациенты с недифференцированным артритом. Клинические варианты недифференцированного артрита следующие.

■ Олигоартрит крупных суставов.

■ Асимметричный артрит суставов кистей.

■ Серонегативный по РФ олигоартрит суставов кистей.

■ Мигрирующий нестойкий полиартрит. При наличии у больного моно-/олигоартрита необходимо исключить:

■ острый подагрический артрит;

■ псевдоподагру;

■ септический артрит;

■ инфекционный артрит (гонококковый, хронический грибковый и др.);

■ остеонекроз;

■ внесуставную опухоль кости;

■ посттравматический артрит;

■ другие ревматические заболевания.

Лечение

1. Достижение ремиссии (DAS28 <2,6) или как минимум низкой активности заболевания (DAS28 <3,2).

2. Ранняя активная терапия базисными противовоспалительными препаратами (БПВП), в первую очередь метотрексатом, не позднее первых 3 мес от начала болезни.

3. Лечение должно быть максимально активным, с быстрой эскалацией дозы метотрексата и последующим изменением (при необходимости) схемы лечения в течение 3 мес для достижения ремиссии (или низкой активности) болезни.

4. Тщательный контроль (tight-контроль) изменений активности заболевания и коррекция терапии не реже 1 раз в 3 мес. Ежемесячный контроль активности заболевания должен проводиться у больных с высокой и умеренной активностью.

5. В случае недостаточной эффективности стандартной терапии БПВП показано назначение генно-инженерных биологических препаратов (ГИБП).

Базисные противовоспалительные препараты

Доказано, что адекватная базисная терапия на ранней стадии РА позволяет предотвратить структурные повреждения, что способствует сохранению функциональной активности пациентов и улучшает отдаленный прогноз. *БПВП необходимо назначать не позднее 3 мес от начала РА с быстрой эскалацией дозы для достижения оптимального эффекта (DAS28 <2,4) и последующей заменой препарата в течение 2-4 мес при его неэффективности.* Терапию БПВП следует продолжать даже при снижении активности заболевания и достижении ремиссии. На фоне лечения БПВП оценивают динамику активности заболевания по индексу DAS, что помогает индивидуализировать подбор базисной терапии и существенно повысить ее эффективность.

К БПВП первого ряда отнесены *мето-трексат, лефлуномид* и *сульфасалазин* (табл. 10.4), так как доказана их эффективность в отношении предотвращения деструктивных изменений суставов (А). Препараты второй линии - гидроксихло-рохин, препараты золота и др. - применяются при неэффективности препаратов первого ряда либо в комбинации с ними. Назначаются они редко в связи с высокой токсичностью и отсутствием достоверных данных по влиянию на прогрессирование заболевания.

Таблица 10.4. Базисные препараты, используемые для лечения ревматоидного артрита

Препараты первого ряда	Доза и схемы назначения
Метотрексат	Назначают 1 раз в неделю перорально (или парентерально). Начальная доза - 7,5 мг/нед (дробный 3-разовый прием по 2,5 мг с 12-часовым интервалом). Максимальная доза - 25 мг/нед
Лефлуномид	По 100 мг/сут - первые 3 дня, затем по 20 мг/сут. При развитии побочных эффектов - снижение дозы препарата до 10 мг/сут
Сульфасалазин	1- я неделя - 0,5 г/сут (1 таблетка), 2-я неделя - 1,0 г/сут, 3-я неделя - 1,5 г/сут, 4-я неделя - 2,0 г/сут. Средняя доза - 2- 3 г/сут внутрь в 2 приема после еды
Препараты второго ряда	Доза и схемы назначения
Препараты золота: *Натрия ауротиомалат*	Пробная доза 10 мг в/м. Поддерживающая доза 25-50 мг/нед до суммарной дозы 1000 мг, затем 50 мг в 2-4 нед
Аминохинолиновые препараты: *Гидроксихлорохин*	400 мг/сут внутрь в 2 приема после еды
Пеницилламин	250-500 мг/сут внутрь 2 р/сут с постепенным увеличением до 750-1000 мг/сут

Циклоспорин	По 75-500 мг 2 р/сут (<5,0 мг/кг/сут)
Циклофосфамид	50-100 мг/сут внутрь в 1-2 приема

Биологическая терапия ревматоидного артрита

Использование ГИБП позволяет максимально избирательно воздействовать на отдельные звенья иммунопатогенеза РА и способно существенно улучшить состояние больных РА, резистентных к стандартным БПВП и ГК. Установлено, что комбинация традиционных БПВП с ГИБП более эффективна, чем монотерапия. Назначение ГИБП показано при длительно сохраняющейся (более 3-6 мес) высокой активности РА, при высокой активности заболевания менее 3 мес, только при наличии у больных факторов неблагоприятного прогноза.

Препаратами первого ряда среди ГИБП являются ингибиторы фактора некроза опухоли α (иФНОα). Другие ГИБП назначаются больным РА с неадекватным ответом на блокаторы ФНОα или при невозможности их применения (табл. 10.5).

Таблица 10.5. Биологические препараты

Препараты	Схемы назначения
иФНОα	
Инфликсимаб *Адалимумаб* *Этанерцепт*	1-е введение - по 3 мг/кг в/в капельно на 250 мл 0,9% раствора натрия хлорида 1 р/сут; затем в той же дозе через 2 нед и 6 нед; далее каждые 8 нед; 40 мг подкожно каждые 2 нед; 25 мг п/к 2 раза в неделю или 50 мг п/к 1 раз в неделю
Блокаторы CD20-рецепторов В-лимфоцитов	
Ритуксимаб	2 в/в инфузии по 1000 мг (1-й и 15-й день) с введением 100 мг метилпреднизолона до инфузии. Проведение повторных курсов возможно через 6-12 мес
Ингибиторы рецепторов ИЛ-6	
Тоцилизумаб	В/в капельно в дозе 8 мг/кг разводится до 100 мл стерильным 0,9% раствором натрия хлорида; одна инфузия каждые 4 нед
Блокаторы ко-стимуляции Т-лимфоцитов	
Абатацепт	В/в инфузии препарата в дозе 10 мг/кг (500 мг при весе пациента менее 60 кг; 750 мг при весе 60-100 кг и 1000 мг при весе более 100 кг), затем через 2 и 4 нед, ежемесячно
Рекомбинантный растворимый антагонист ИЛ-1	
Анакинра	100-150 мг подкожно 1 раз в день

НПВП - препараты первого ряда для купирования воспалительного и болевого синдрома. Механизм действия НПВП связан с подавлением продукции простагландинов в результате блокады ключевого фермента метаболизма арахидоновой кислоты - ЦОГ. Идентифицированы две основные изоформы ЦОГ - это ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Ингибиция ЦОГ-2 - один из ведущих механизмов противовоспалительной и анальгетической активности НПВП, а ингибиция ЦОГ-1 - развития побочных реакций, особенно со стороны ЖКТ. В зависимости от избирательного влияния на ту или иную изоформу ЦОГ выделяют неселективные и селективные НПВП (табл. 10.6).

Таблица 10.6. Нестероидные противовоспалительные препараты

Препараты	Доза и схемы назначения
Неселективные НПВП.	
Диклофенак	25-50 мг 2-3 р/сут
Ибупрофен	400-800 мг 3-4 р/сут
Кетопрофен	50-100 мг 3 р/сут
Кеторолак	10-20 мг 3-4 р/сут
Лорноксикам	8-16 мг/сут в 2 приема
Селективные *НПВП.*	
Мелоксикам	7,5-15 мг 1 р/сут

Нимесулид	100-200 мг 2 р/сут
Целекоксиб	100-200 мг 2 р/сут

Основные принципы назначения НПВП.

1. Лечение НПВП должно проводиться в сочетании с активной базисной терапией.

2. Следует начинать с минимально эффективной и безопасной дозы препарата.

3. Не рекомендуется комбинировать одновременно 2 и более различных НПВП.

4. Для объективизации оценки действия препарата пациент должен принимать его в адекватной дозе в течение 2-4 нед.

Побочные эффекты НПВП.

■ Поражение ЖКТ - НПВП-гастропатии.

■ Диспепсии, НПВП-энтеропатии.

■ Поражение печени.

■ Гематологические (нарушение агрегации тромбоцитов, агранулоцитоз).

■ Нарушение функции почек (повышение клубочковой фильтрации, повышение АД, интерстициальный нефрит).

ГК обладают противовоспалительным и иммуносупрессивным действием с мощной терапевтической активностью, так как быстро подавляют ревматоидное воспаление, замедляют рентгенологическое прогрессирование деструкции суставов, улучшают функциональный статус пациентов. Противовоспалительный эффект связан со стабилизацией капиллярных и лизосомальных мембран, торможением образования и выделения медиаторов воспаления (простагландинов, лейкотриенов, ФНО и др.).
Показания к назначению ГК:

■ назначение ГК на короткий период до начала действия БПВП;

■ подавление воспаления при обострении РА или развитии осложнений терапии БПВП;

■ недостаточная эффективность или противопоказания к применению НПВП и БПВП;

■ РА с высокой активностью и тяжелыми системными проявлениями (васкулиты, висцериты, серозиты и т.д.), при необходимости назначения пульс-терапии;

■ необходимость локального (интраили периартикулярного) введения ГК. Соотношение эффективность/стоимость у ГК выше, чем у НПВП. Однако длительная терапия ГК сопряжена с высоким риском побочных эффектов.

Побочные эффекты ГК:

■ угнетение и атрофия коры надпочечников, ГК-зависимость, синдром отмены;

■ миопатия, гипотрофия мышц;

■ остеопороз, асептические некрозы костей;

■ АГ;

■ отеки (задержка натрия и воды, гипока-лиемия);

■ стероидные язвы желудка и кишечника;

■ нарушения углеводного, липидного и белкового обмена с развитием стероидного СД, ожирения, гипертриглицериде-мии, гиперхолестеринемии, замедления регенерации тканей;

■ обострение хронических или присоединение вторичной инфекций;

■ психические расстройства (бессонница, эйфория, депрессия и др.);

■ офтальмологические осложнения (катаракта, реже глаукома);

■ синдром Иценко-Кушинга - избыточное отложение жира в области лица, шеи, плечевого пояса, живота при тонких конечностях, стрии, акне и т.д. *Основные принципы назначения ГК.*

1. Комбинированная терапия ГК и БПВП на ранней стадии РА позволяет существенно улучшить отдаленный прогноз при РА.

2. Отдавать предпочтение следует ГК средней продолжительности действия (преднизолон, метилпреднизолон).

3. При РА оправдано назначение низких (<10 мг/сут) или средних (<30 мг/сут) доз преднизолона.

4. При длительном применении ГК рекомендуется однократный прием всей дозы в утренние часы, с последующим переходом на «альтернирующий» режим терапии.
5. Отмена ГК после длительного приема (>3 нед) должна проводиться постепенно по 1/4-1/2 таблетки в неделю.

6. Необходимо тщательно отслеживать побочные эффекты ГК.

7. Локальная (внутрисуставная) терапия ГК пролонгированного действия (бетаметазон, триамцинолон) используется в качестве дополнительного метода для подавления активного синовита в одном или нескольких суставах.

Современное комплексное лечение РА позволяет улучшить прогноз заболевания. Факторами риска, ухудшающими прогноз, являются:

■ наличие внесуставных (системных) проявлений;

■ развитие эрозивного процесса в суставах (по данным рентгенографии);

■ высокий уровень иммунологической и воспалительной активности (РФ,

АЦЦП);

■ наличие коморбидной патологии.

Литература

1. Ревматология. Российские клинические рекомендации / Под ред. акад. РАН Е.Л. Насонова. М.: Гэотар-Медиа, 2017.

2. Reynolds G., Cooles F.A., Isaacs J.D., Hilkens C.MU. Emerging immunotherapies for rheumatoid arthritis // Hum Vaccin Immunother. 2014 Apr. Vol. 10, N 4. P. 822-837.

3. Singh J.A., Saag K.G., Bridges S.L. et al. 2015 American College of Rheumatology guideline for the treatment of rheumatoid arthritis // Artritis Rheum. 2016. Vol. 68. P. 1-26.

4. Smolen J.S., Aletaha D., McInnes I.B. Rheumatoid arthritis // Lancet. 2016. Vol. 140-6736, N 16. P. 30173-30177.

Системная красная волчанка

Системная красная волчанка (СКВ) - хроническое аутоиммунное полисиндромное заболевание неизвестной этиологии, характеризующееся гиперпродукцией аутоантител к различным компонентам клеточного ядра с развитием иммуновоспалительного повреждения тканей и внутренних органов.

Эпидемиология

Распространенность в мире - 40-50 случаев на 100 тыс. населения. Чаще болеют женщины репродуктивного возраста (20-40 лет), однако заболевание может развиваться как в детском, так и в пожилом возрасте. Соотношение заболевших женщин к мужчинам 9-10:1. Риск смерти в 5 раз выше, чем в популяции.

Этиология и патогенез

Этиология неизвестна. Обсуждается роль вирусной инфекции в развитии СКВ, что связано с наличием молекулярной иммунологической мимикрии между протеинами вирусов Эпштейна-Барр и некоторыми аутоантителами при волчанке у человека и экспериментальных животных. Большая роль отводится генетической предрасположенности (однояйцовый близнец пациентки с СКВ имеет 25-50% шанс развития заболевания), нарушению метаболизма эстрогенов, гипоандрогенемии, воздействию факторов окружающей среды - ультрафиолетового облучения, инфекции, переохлаждения, вакцинации, применения некоторых ЛС (прокаинамид, гидралазин, метилдопа, изониазид и др.).

В основе патогенеза СКВ лежит гиперпродукция В-лимфоцитами широкого спектра аутоантител (к ядерным и цитоплазматическим белкам), приводящая к образованию иммунных комплексов, активации комплемента, гиперпродукции провоспалительных цитокинов и последующим каскадам воспалительно-деструктивных повреждений тканей различных органов. Поликлональная активация В-клеток обусловлена как первичным генетическим дефектом, так и нарушением функции Т-лимфоцитов (снижением соотношения $CD4^+/CD8^+$), гиперпродукцией Th2-цитокинов (ИЛ-6, ИЛ-4 и ИЛ-10). Фундаментальное значение в патогенезе СКВ играют дефекты апоптоза иммунокомпетентных клеток, приводящие к нарушению их клиренса.

Классификация

СКВ классифицируется по вариантам течения (табл. 10.7).

Таблица 10.7. Классификация системной красной волчанки по вариантам течения в зависимости от характера дебюта заболевания (Насонова В.А., 1972 г.)

Течение СКВ	Характеристика
Острое	Внезапное начало, быстрое (в течение 3-6 мес) развитие полиорганных поражений, высокая иммунологическая активность. Наблюдается преимущественно у подростков, детей и молодых пациентов
Подострое	Волнообразность течения симптомов (лихорадки, артрита, поражения кожи, полисерозита) с периодическими обострениями, развитием поражения почек в течение первого года болезни
Первично-хроническое	Заболевание длительное время проявляется рецидивами отдельных синдромов (полиартрита, реже полисерозита, синдрома дискоидной волчанки, гематологических нарушений, синдромов Рейно, Шегрена и т.д.)

Оценка активности СКВ на современном этапе проводится с помощью специально созданных инструментов - индексов активности (Activity Index), учитывающих клинические и лабораторные признаки заболевания. Пять индексов активности СКВ прошли валидацию и широко используются в мировой медицинской лечебной и научной практике: *Systemic Lupus Erythematosus Disease Activity Index (SLEDAI), Systemic Lupus Activity Measure (SLAM), European Consensus Lupus Activity Measurement (ECLAM), Lupus Activity Index (LAI), British Isles Lupus Assessment Group Index Classic (BILAG), Cutaneous Lupus Erythematosus Disease Area and Severity Index (CLASI).*

Индекс активности SLEDAI основывается на оценке 24 параметров (16 клинических и 8 лабораторных), каждому из которых присвоены баллы от 1 до 8. На визите оцениваются признаки СКВ, присутствующие у пациента в течение 10 предшествующих осмотру дней, независимо от их степени тяжести или улучшения/ухудшения состояния. *Минимальная активность (I) диагностируется при наличии 1-5*

баллов; умеренная (II) - 6-10 баллов; высокая (III) - 11-19 баллов; очень высокая активность (IV) - 20 баллов и выше. Увеличение SLEDAI между двумя визитами пациента на 3-12 баллов интерпретируется как умеренное обострение, тяжелое обострение СКВ- на >12 баллов. *Рецидивирующе-ремиттирующее течение* СКВ подразумевается от 2 и более обострений СКВ по индексу SLEDAI2K или Selena SLEDAI в течение одного года. При *хронически активном течении* наблюдается персистирующая активность заболевания в течение одного года (SLEDAI2K или Selena SLEDAI >0 за счет клинического и иммунологического составляющих индекса). *Ремиссия СКВ* - полное отсутствие клинических проявлений СКВ в течение одного года при возможном наличии незначительного увеличения уровня АТ к ДНК, снижения C3- или C4-компонентов комплемента (SLEDAI 0-4 балла за счет иммунологических составляющих индекса).

Индекс активности SLAM позволяет оценить активность заболевания за предыдущий месяц. Индекс BILAG успешно используется для мониторинга и характеристики «новых» эпизодов органоспецифического обострения, охватывает состояния в диапазоне от тяжелой степени течения до отсутствия вовлечения органов.

Индекс повреждения SLICC/ACR Damage Index - показатель кумулятивного повреждения органов и систем, связанного с заболеванием, проводимой терапией или наличием сопутствующей патологии. Необратимое повреждение тканей - это повреждение органов при СКВ, развившееся после установления диагноза и продолжающееся более 6 мес. Определяет долгосрочный прогноз заболевания, имеет значение для проведения медико-социальной экспертизы. Частота проведения оценки - 1 раз в год. *Если сумма баллов отмеченных проявлений соответствует 1 баллу, то индекс повреждения считается низким, 2-4 баллам - средним, >4 баллам - высоким.*

Клиническая картина

Клиническая картина СКВ включает конституциональные нарушения (слабость, лихорадка, снижение массы тела) и синдромы поражения внутренних органов (табл. 10.8).

Острая кожная красная волчанка - развивается у 60-80% больных СКВ, эритематозные и пятнисто-папулезные высыпания (иногда с образованием пузырей) затрагивают открытые участки кожи, подверженные инсоляции, - спинку носа, щеки, область вокруг глаз, лоб, шею, зона декольте.

Подострая кожная красная волчанка - развивается у 10-20% больных СКВ, характеризуется появлением кольцевидных элементов с депигментацией в центре или псориазоподобных высыпаний на коже шеи, плеч, грудной клетки; не оставляют рубцов, могут возникать нарушения пигментации и телеангиэктазии; может напоминать дерматомикоз гладкой кожи. *Фоточувствительный дерматит часто сочетается с полиартритом и серози-том.* У большинства пациентов с подострой кожной красной волчанкой выявляются АТ к Ro/SS-A (70%) и La/SS-B (30-50%) антигенам. Подострую кожную красную волчанку может вызывать прием некоторых ЛС (гидрохлоротиазид, ИАПФ, БКК, лефлуномид, этанерцепт, тербина-фин, статины, доцетаксел).

Хроническая кожная красная волчанка (дискоидная красная волчанка) - развивается у 10-30% больных СКВ, затрагивает кожу лица, шеи, ушных раковин, волосистой части головы, разгибательную поверхность верхних конечностей, оставляет деформирующие рубцы. Многие пациенты имеют только дискоидные очаги без других проявлений СКВ. *Только у 10% пациентов с дискоидной красной волчанкой и отрицательными ANA развивается СКВ, тогда как 80% ANA-позитивных*

пациентов будут иметь системные проявления волчанки в ближайшие 5 лет. При дискоидной красной волчанке могут выявляться АТ к Ro/SS-A, La/SS-B и annexin-1 антигенам.
СКВ и вторичный АФС - вторичный АФС развивается у 20-30% больных СКВ и проявляется рецидивирующими тромбозами различной локализации, акушерской патологией (невынашивание беременности, преждевременные роды), тромбоцитопенией и рядом других нарушений. Наличие АФС ассоциировано с более высокой смертностью больных СКВ. Как особый вариант выделяют «катастрофический» АФС, в основе которого лежит невоспалительная васкулопатия, приводящая к сосудистым окклюзиям жизненно важных органов за короткий промежуток времени с развитием полиорганной недостаточности и летальным исходом. «Катастрофический» АФС требует немедленного интенсивного лечения. *Лабораторные маркеры АФС - аФЛ: антитела к кардиолипину (аКЛ - IgG, IgM), волчаночный антикоагулянт (ВА), антитела к β_2-гликопротеину I (анти-β_2-ГП-I), ложноположительная реакция Вассермана.*

Неонатальная СКВ, или волчанка новорожденных, *развивается в 5% случаев в результате перехода анти-Ro/SS-A-и анти-La/SS-B-антител от матери, страдающей СКВ, к плоду.* Неонатальный волчаночный синдром проявляется эритематозной сыпью, гемолитической анемией и таким тяжелым кардиальным осложнением, как полная АВ-блокада. Развитие АВ-блокады сердца у младенца встречается в 2% случаев и часто требует установки электрокардиостимулятора. Симптомы неонатальной волчанки могут самостоятельно разрешиться примерно через 6 мес, когда материнские АТ подвергнутся элиминации.

Ювенильная СКВ (у детей и подростков) имеет неблагоприятное острое течение с развитием лимфаденопатии, гепато-и спленомегалии, полиартрита, нефрита. Наиболее часто СКВ встречается у девочек начиная с 9-летнего возраста, максимально в 12-14 лет.

Таблица 10.8. Клинические проявления системной красной волчанки

Поражение органов и систем	Клинические проявления
Кожа и слизистые оболочки	Эритема над скуловыми выступами («волчаночная бабочка»), фотодерматоз, изолированные или сливные пятна по типу экссудативной эритемы, дискоидные очаги, папулосквамозные и кольцевидные высыпания, люпус-хейлит, синдром Рейно, сетчатое ливедо, капилляриты пальцев и ладоней, трофические нарушения (сухость кожи, истончение волос, алопеция**, деформация и ломкость ногтей), эрозии и/или язвы на СО рта и носа, часто безболезненные
Опорно-двигательный аппарат	Артралгии, неэрозивный артрит, «ревматоидоподобная» деформация пальцев кисти (артропатия Жакку), миалгии/миозит
Дыхательная система*	Экссудативный или адгезивный плеврит (двусторонний), острый волчаночный пневмонит (смертность до 50%), фиброзирующий альвеолит (редко), тромбоэмболии ветвей легочной артерии, ЛГ, «синдром уменьшенных легких» - на фоне диафрагмальной миопатии, нейропатии или плеврального фиброза
Сердечно-сосудистая система	Экссудативный перикардит, миокардит (редко), клапанная болезнь - аортальная, митральная или трикуспидальная регургитации [чаще при наличии анти-фосфолипидных антител (аФЛ)], асептический эндокардит Либмана-Сакса - развивается чаще на желудочковой стороне задней створки МК, васкулит (в том числе коронарит), вторичная АГ, повышенный риск развития атеросклероза и коронарной болезни
ЖКТ***	Нарушения глотания (миопатия верхней трети пищевода), асептический перитонит (только при активной СКВ), васкулит/тромбоз мезентериальных сосудов, панкреатит (ассоциируется с ЖКБ, гипертриглицеридемией), энтеропатия с потерей белка (исключать при гипоальбуминемии без ПУ, диагностируется при появлении трансферрина в кале)
Почки	Нефрит по типу быстропрогрессирующего или хронического, прогрессирующее снижение СКФ, НС

Нервная система	Астеноневротический синдром, мигрени, маниакально-депрессивный психоз****, ОНМК/ТИА, хорея, нарушения зрения, вертебробазилярная недостаточность, энцефалиты, арахноидиты, поражение спинного мозга - инфаркты, поперечный миелит, синдром Гийена-Барре
Кроветворная система	Гемолитическая анемия с ретикулоцитозом, лейкопения, лимфопения, тромбоцитопения, тромботическая тромбоцитопеническая пурпура
Ретикулоэндотелиальная система	Лимфаденопатия (шейные, подмышечные, паховые - мягкие, безболезненные, неспаянные с окружающими тканями), спленомегалия, гепатомегалия

* Следует помнить о легочных осложнениях иммуносупрессивной терапии: инфекционная пневмония, интерстициальные изменения, вызванные применением циклофосфамида и метотрексата. Признак «дерево с почками», определяемый при выполнении КТВР, требует исключения инфекционного процесса. ** Диффузная - показатель активности СКВ, процесс обратим на фоне лечения, дискоидный процесс вызывает локальное выпадение волос - процесс необратим; диффузная алопеция может развиваться на фоне приема цитостатиков - процесс обратим на фоне отмены препарата. *** В отсутствие признаков активной СКВ поражение ЖКТ маловероятно.**** Психотические реакции могут быть проявлением побочных реакций ГК в больших дозах.

СКВ у пожилых (15-22%). *Особенности течения:* часто развиваются синдром Шегрена, поражение легких, периферические невропатии, обнаруживают АТ к РНК-полимеразе.

СКВ у мужчин (6-20%). Пик заболеваемости СКВ у мужчин приходится на возрастную группу 50-59 лет. *Клинические особенности:* высокая частота дискоидного поражения кожи, почек, ЦНС, суставов нижних конечностей с развитием сакроилиита у 25% больных, тромбоцитопении. *Лекарственно-индуцированная СКВ Препараты, ассоциированные с продукцией ANA и развитием волчаночно-подобного заболевания,* - прокаинамид, гидралазин, хинидин[р], D-пеницилламин, изониазид, метилдопа, хлорпромазин, миноциклин, антитела к фактору некроза опухоли α (анти-ФНО), интерферон альфа, β-АБ, антагонисты кальция (дилти-азем), тербинафин, практолол, антикон-вульсанты (карбамазепин и др.), ИАПФ (каптоприл), гидрохлоротиазид, амиода-рон, пропилтиоурацил, статины. *Типичные клинические проявления лекарственной СКВ:* лихорадка, миалгии, артралгии/ артриты, плевриты (прокаинамид, хини-дин[р])/пневмониты (прокаинамид). *Иммунологический маркер - ANA, АТ к гистонам.* Для лекарственно-индуцированной СКВ *не характерны* развитие тяжелых нефритов, поражения ЦНС, высыпания на скулах или дискоидное поражение кожи, а также присутствие АТ к двуспиральной ДНК (дсДНК) и гипокомплементемии. Анти-ФНО и интерферон альфа *могут индуцировать образование АТ к дсДНК, но они редко вызывают лекарственную волчанку.* аФЛ (IgM) могут определяться при приеме хлорпромазина, прокаинамида, хинидина[р], редко ассоциируются с развитием тромбозов. *Своевременная отмена препарата, спровоцировавшего волчаночный синдром, может привести к регрессии клинических проявлений (ANA могут сохраняться длительное время после регресса клинических проявлений).*

Люпус-нефрит. Поражение почек при СКВ [люпус-нефрит, или волчаночный нефрит (ВН)] - потенциально тяжелое, распространенное проявление СКВ. ВН наблюдается у половины пациентов с СКВ. Эту патологию часто обнаруживают при исследовании мочи (ПУ, эритроцитурия, лейкоцитурия и/или цилиндрурия). После этого необходимо выполнить более тщательное исследование для определения выраженности воспаления клубочков и функции почек с помощью методов количественной оценки ПУ в собранной в течение 24 ч моче и биопсии почек.

Биопсия почек необходима для оценки прогноза, выбора тактики лечения. Морфологические типы ВН (ISN/RPS, 2003 г.).

Класс I - минимальные изменения ме-зангиума.

Класс II - мезангиально-пролифера-тивный ВН.

Класс III - очаговый ВН (<50% пораженных клубочков).

■ IIIA - активные поражения.

■ IIIA/C - активные и хронические поражения.

■ IIIC - хронические поражения. *Класс IV* - диффузный ВН (>50% пораженных клубочков).

Диффузно-сегментарный (IV-S) или глобальный (IV-G).

■ IVA - активные поражения.

■ IVA/C - активные и хронические.

■ IVC - хронические.

Класс V - мембранозный ВН (одновременно могут быть изменения III и IV классов).

Класс VI - нефросклероз без признаков активности.

Беременность и СКВ.

Вопрос о беременности при СКВ требует индивидуального подхода. Беременность повышает риск резкой активизации заболевания, особенно в III триместре и раннем послеродовом периоде. Развитие гестоза у пациенток с СКВ встречается в 2,8 раза чаще, чем у беременных без СКВ.

Неблагоприятные исходы люпус-беременности:

■ самопроизвольные аборты - 18%;

■ внутриутробная гибель плода - 13%;

■ преждевременные роды - 20%;

■ внутриутробная задержка развития - 5%.

Условия возможного планирования беременности:

■ длительный период ремиссии заболевания;
■ минимальная активность заболевания;

■ отсутствие люпус-нефрита и позитивности по аФЛ;

■ отказ от потенциально токсичных препаратов.

Диагностика

Традиционно диагноз СКВ базируется на классификационных критериях заболевания, предложенных ACR (1997 г.). На современном этапе используются диагностические критерии СКВ (SLICC, 2012 г.) (табл. 10.9).

Таблица 10.9. Диагностические критерии системной красной волчанки (SLICC, 2012 г.)

Клинические критерии
1. Острое, активное поражение кожи
• Сыпь на скулах (не учитываются дискоидные высыпания)
• Буллезные высыпания
• Токсический эпидермальный некроз как вариант СКВ
• Макулопапулезная сыпь
• Фотосенсибилизация: кожная сыпь, возникающая в результате реакции на солнечный свет

• Или подострая кожная волчанка (неиндурированные псориазоформные и/или круговые полициклические повреждения, которые проходят без образования рубцов, но с возможной поствоспалительной депигментацией или телеангиэктазиями)
2. Хроническая кожная волчанка
• Классическая дискоидная сыпь: локализованная (выше шеи); генерализованная (выше и ниже шеи)
• Гипертрофические (бородавчатые) поражения кожи
• Панникулит
• Поражение слизистых
• Отечные эритематозные бляшки на туловище
• Капиллярриты (красная волчанка обморожения, Гатчинсона, проявляющаяся поражением кончиков пальцев, ушных раковин, пяточных и икроножных областей)
• Дискоидная красная волчанка по типу красного плоского лишая или overlap
3. Язвы слизистых (в отсутствие таких причин, как васкулит, болезнь Бехчета, инфекция вирусом герпеса, воспалительные заболевания кишечника, РеА и употребление кислых пищевых продуктов)
• Ротовой полости: нёба; щек; языка
• Носовой полости
4. Нерубцовая алопеция (диффузное истончение волос или повышенная хрупкость волос с видимыми обломанными участками в отсутствие таких причин, как очаговая алопеция, лекарственная, вследствие дефицита железа и андрогенная)
5. Артрит
• Синовит с участием 2 или более суставов, характеризующийся отеком или выпотом
• Или болезненность 2 или более суставов и утренняя скованность по крайней мере 30 мин
6. Серозит
• Типичный плеврит в течение более чем 1 дня или плевральный выпот или шум трения плевры
• Типичная перикардиальная боль (боль в положении лежа, купирующаяся при положении сидя с наклоном вперед) в течение более чем 1 дня, или перикардиальный выпот, или шум трения перикарда, или электрокардиографические признаки перикардита (в отсутствие таких причин, как инфекция, уремия и перикардит Дресслера)
7. Поражение почек
• Соотношение уровня белок/креатинин (или суточная протеинурия) в моче, более 500 мг белка за 24 ч
• Или эритроциты в моче 5 или более, или цилиндры в моче 5 или более
8. Нейропсихические поражения
• Эпилептический приступ
• Психоз
• Моно/полиневрит (в отсутствие других причин, таких как первичный васкулит)
• Миелит
• Патология черепно-мозговых нервов/периферическая нейропатия (в отсутствие других причин, таких как первичный васкулит, инфекции и СД)
• Острое нарушение сознания (в отсутствие других причин, в том числе токсических/метаболических, уремии, лекарственных)
Клинические критерии
9. Гэмолитическая анемия
10. ? Лейкопения (<4,0×10⁹/л по крайней мере один раз, в отсутствие других причин, таких как синдром Фелти, лекарственная и портальная гипертензии) • или Лимфопения (<1,0× 10⁹/л по крайней мере один раз, в отсутствие других причин, таких как ГК, лекарства и инфекция)
11. Тромбоцитопения (<100× 10⁹/л по крайней мере один раз, в отсутствие других причин, таких как лекарства, портальная гипертензия и тромботическая тромбоцитопеническая пурпура)
Иммунологические критерии
1. ANA выше уровня диапазона референс-лаборатории
2. Anti-dsDNA выше уровня диапазона референс-лаборатории (или >2-кратного увеличения методом ELISA)
3. Anti-Sm наличие АТ к ядерному антигену Sm
4. Антифосфолипидные АТ положительные, определенные любым из следующих способов.
• Положительный волчаночный антикоагулянт
• Ложноположительная реакция Вассермана
• Средний или высокий титр АТ к кардиолипину уровня (IgA, IgG или IgM)
• Положительный результат теста на анти-β_2-гликопротеин I (IgA, IgG или IgM)
5. Низкий комплемент
• Низкий С3
• Низкий С4
• Низкий СН50

6. Положительная реакция Кумбса при отсутствии гемолитической анемии	
При выявлении у пациента 4 и более критериев SLICC (при этом обязательно наличие одного клинического и одного иммунологического критерия) диагноз СКВ считается вероятным	

Лабораторная диагностика

Клинический анализ крови. Увеличение СОЭ (данный признак плохо коррелирует с активностью заболевания, является отражением поликлональной гаммапатии, необъяснимое увеличение СОЭ указывает на наличие интеркуррентной инфекции), гипохромная/нормохромная анемия (анемия хронического заболевания), реже - гемолитическая анемия с положительным тестом Кумбса, лейкопения (лейкоцитоз, как правило, обусловлен инфекцией или приемом ГК в высоких дозах), лимфопе-ния, тромбоцитопения (выявляют у пациентов с АФС, редко развивается аутоиммунная тромбоцитопения, связанная с синтезом АТ к тромбоцитам).

Общий анализ мочи. ПУ (у 95% пациентов, может быть нефротического уровня), измененные эритроциты, лейкоциты, эри-троцитарные, лейкоцитарные и зернистые цилиндры, макрогематурия (редко).

Биохимический анализ крови. Диспро-теинемия за счет гипергаммаглобулине-мии, увеличение уровня СРБ (обычно значимо не повышен, исключения - серозит, васкулит, интеркуррентная инфекция), повышение АЛТ, АСТ (при поражении печени), КФК (при миозите, миокардите), креатинина (при почечной недостаточности).

Иммунологический анализ крови.

У пациентов с подозрением на системное заболевание соединительной ткани (в том числе СКВ) рекомендуется двухэтапный алгоритм выявления ANA. Скрининго-вым методом определения ANA является метод непрямой иммунофлюорес-ценции. ANA, обнаруженные с использованием этого метода, называют *АНФ.* Метод позволяет определить содержание и аффинность АНФ в виде титра (норма <1/160), определить тип свечения ядра и цитоплазмы в зависимости от локализации антигенных структур, с которыми взаимодействуют ANA. АТ выявляются за счет их связывания с клетками клеточных линий (в настоящее время используется клеточная линия эпителиоидных клеток аденокарциномы гортани человека HEp2). Для пациентов с СКВ наиболее характерны титры АНФ >1/640 с гомогенным типом свечения ядра. При кожных формах волчанки чаще отмечается гранулярный тип свечения. *Скрининг АТ к экстрагируемым ядерным антигенам* также позволяет выявлять ANA, однако обладает меньшей чувствительностью, поэтому рекомендуется его сочетать с обнаружением АНФ. При определении АНФ в диагностическом титре >1:160 производится второй этап - определение спектра специфичности ANA с помощью *имму-ноблота ANA.* Этот тест позволяет определить 15 основных мишеней АТ, которые характерны для СКВ. Наибольшей чувствительностью и специфичностью при СКВ обладают *анти-дсДНК, АТ к Sm-антигену, АТ к растворимым антигенам тканевых рибонуклеопротеидов (анти-РНП), анти-Ro/SS-A и анти-La/SS-B, ассоциированные с симптомами неонатальной и подострой волчанки, синдромом Шегрена; АТ к гистонам (белковым компонентам ядра клетки H1, H2A, H2B, H3, H4) - в 95% случаев встречаются при лекарственном волчаночном синдроме.* Развитие волчаночного ва-скулита сопровождается появлением *АТ к циркулирующим нуклеосомам, АТ к C1q компоненту комплемента и, как результат, - формированием иммунных комплексов, связывающих C1q.* Среди других иммунологических показателей важное значение имеют *гипокомплемен-темия - снижение CH50 и компонентов комплемента C3 и C4* (используется в том числе для дифференциальной диагностики активности СКВ и сопутствующей инфекции - снижение уровня комплемента свидетельствует об активности заболевания, повышение - в пользу инфекции); могут быть увеличены IgG и IgM в сыворотке, циркулирующие иммунные комплексы, криопрецепитины, РФ в низком титре, LE-клетки (нейтрофилы, содержащие фагоцитированные включения, в виде обломков

ядер поврежденных клеток, при этом собственное ядро оттеснено к периферии. LE-клетки обнаруживаются у 80-90% больных СКВ. Образование LE-клеток зависит от наличия АТ к ДНК и комплемента, в связи с чем при резком снижении последнего LE-клетки отсутствуют).

К сожалению, отсутствуют лабораторные маркеры, однозначно указывающие на возможность развития рецидива СКВ, хотя имеются данные о возможной предикторной роли некоторых лабораторных нарушений - лимфопении, повышения уровня АТ к дсДНК и снижения уровня С3- и С4-компонентов комплемента.

Инструментальная диагностика

Рентгенография суставов: периартику-лярный остеопороз, очень редко костные эрозии (4-6%).

Рентгенография органов грудной клетки: признаки двустороннего экссудативного плеврита, реже пневмонита. При подозрении на развитие фиброзирующего альвеолита рекомендуется выполнение *КТВР*.

ЭхоКГ: для подтверждения наличия перикардита, миокардита, ЛГ, тромбэндокардита.

МРТ/магнитно-резонансная ангиография для оценки люпус-ЦНС.

МРТ суставов для исключения асептического некроза.

ЭГДС, УЗИ органов брюшной полости/ КТ (по показаниям) для оценки поражения

ЖКТ.

Биопсия кожи/почек с целью дифференциальной диагностики и установления морфологического варианта люпус-нефрита.

Дифференциальная диагностика

Проводится с ревматическими, инфекционными и другими заболеваниями. В целях дифференциальной диагностики проводят стернальную/внутрисуставную пункции, биопсию кожи (табл. 10.10).

Таблица 10.10. Дифференциально-диагностический ряд при системной красной волчанке

Ревматические заболевания	Инфекционные заболевания	Другие заболевания
Ранний РА. Ювенильный хронический артрит. Системные васкулиты. Фибромиалгия. Системная склеродермия. Идиопатические воспалительные миопатии. Первичный АФС. Лекарственная волчанка. Смешанное заболевание соединительной ткани (синдром Шарпа, overlap-синдром)*	Лайм-боррелиоз. Туберкулез. Инфекционный мононуклеоз. ВИЧ-инфекция. Сифилис. Гепатиты. Вирусные артриты	Воспалительные заболевания кишечника. Идиопатическая тромбоцитопеническая пурпура. Лимфопролиферативные опухоли. Саркоидоз. Паранеопластический синдром. Кожные заболевания (роза-цеа, себорейный дерматит)

* Термин, используемый при невозможности дифференцировать отдельное системное аутоиммунное заболевание. Характеризуется сочетанием признаков СКВ, системной склеродермии, РА и полимиозита, наличием высоких титров АТ к рибонуклеопротеиду.

Лечение

Цель

Улучшение качества жизни, предотвращение поражения жизненно важных органов и систем, достигаемые путем контроля активности болезни и минимизации сопутствующих заболеваний и лекарственной токсичности. Различают *лечение, индуцирующее ремиссию или достижение наименьшей активности (если ремиссия недостижима), и терапию, направленную на профилактику рецидивов*

СКВ.

Общие рекомендации

■ Избегать инсоляции [ношение одежды с минимальной площадью открытых участков тела, солнцезащитные крема (SF-30, -50 без парааминобензойной кислоты)], не использовать пирсинг и татуировки, обострение кожного синдрома может наблюдаться при использовании тиазидных диуретиков, НПВП, сульфатсодержащих лекарственных препаратов, препаратов, содержащих люцерну и эхинацею.

■ Отказ от курения (снижение кардиоваскулярного риска, повышение эффективности антималярийных препаратов).

■ Не использовать эстрогеновые контрацептивы у пациентов с АФС/аФЛ, тромбозом в анамнезе, поражением почек и мигренью; у пациенток с аФЛ можно рассматривать применение прогесте-ронсодержащих контрацептивов (пероральных, внутриматочных). Предварительно исследуется уровень аФЛ.

■ Диета с низким содержанием жира и высоким содержанием полиненасыщенных жирных кислот, кальция (1000 мг/сут) и витамина D (800 МЕ) - профилактика остеопороза.

■ Не показаны грязелечение и другие бальнеопроцедуры.

■ Избегать приема ЛС, вызывающих лекарственно-индуцированную волчанку.

■ Профилактика инфекций - иммунизация не вызывает обострения СКВ. У больных СКВ имеются ограничения по использованию живых (ослабленных) вакцин [корь, краснуха, паротит, полиомиелит (перорально), опоясывающий герпес (ОГ), желтая лихорадка, БЦЖ, тиф (перорально), холера (перорально)] (табл. 10.11).

■ Введение живых вакцин может быть безопасным в следующих случаях.
1. У пациентов с низкой активностью СКВ.

2. У пациентов, принимающих гидрок-сихлорохин.

3. В случаях приема низких доз ГК:

а) короткий курс менее 2 нед;

б) ГК длительно ≤10 мг/сут;

в) при медикаментозно скорректированной надпочечниковой недостаточности (гидрокортизон);

г) при введении ГК локально, интраартикулярно, интраназально.

■ Профилактика бактериального эндокардита у пациентов с аФЛ и поражением клапанного аппарата сердца.

■ Перед назначением ГК в дозе >15 мг/сут или ГИБП проводится диаскин-тест или тест высвобождения γ-интерферона (T-SPOT.TB) для исключения туберкулезной инфекции.

■ У пациентов, получающих ГК ≥15- 20 мг/сут и/или циклофосфамид, показаны профилактика инфекции, вызванной *Pneumocystis jirovecii* (ко-тримоксазол), исключение активной ци-томегаловирусной инфекции, маркеров вирусных гепатитов.

■ У больных с персистирующим высоким титром аФЛ показано назначение дезагрегантов и/или гидроксихлорохи-на, следует избегать операций, катетеризации сосудов, приема ингибиторов ЦОГ-2. Перед планируемой беременностью, оперативным вмешательством показано определение аФЛ.

Таблица 10.11. Рекомендации по вакцинации пациентов с системной красной волчанкой

Пероральная иммуносупрессивная терапия (метотрексат, ГК >10 мг/сут, азатиоприн, циклофосфамид, микофенолата мофетил, циклоспорин, лефлуномид)			
	До лечения	Во время терапии	Инициация очередного курса
Инактивированная[#]	Безопасно	Безопасно	Безопасно
Живая вакцина	Не вводится во время лечения	Как минимум через 3 мес после завершения лечения	В течение менее 3 мес до инициации лечения избегать вакцинации
Ритуксимаб			
	До первого введения препарата	Во время терапии	Инициация очередного курса
Инактивированная	Перед началом терапии	Отложить на максимально возможный срок	Вакцинировать не ранее, чем за 4-6 нед до начала лечения
Живая	За 4-6 нед до первого введения	Через 6 мес после завершения лечения	Вакцинировать не ранее чем за 6-12 мес до начала лечения
[#] грипп, пневмококковая инфекция, HBV и др. Вакцинация против *вируса папилломы человека* проводится всем пациенткам с СКВ вплоть до 25-летнего возраста. Столбнячный анатоксин вводится в соответствии с рекомендациями для общей популяции (у больных, получавших ритуксимаб в течение последних 24 нед, следует назначить пассивную иммунизацию противостолбнячным иммуноглобулином)			

■ Профилактика прогрессирования патологии почек у больных нефритом - контроль АД (≤130/80 мм рт.ст), отказ от НПВП при ПУ.

■ Скрининг новообразований - кожа, шейка матки, молочная железа, прямая, толстая кишка, мочевой пузырь, лимфо-пролиферативные заболевания.

Медикаментозная терапия

Для лечения СКВ обычно применяют *ГК,* такие как *преднизон/преднизолон/ метилпреднизолон, НПВП,* а также *гидроксихлорохин, метотрексат, азати-оприн, циклоспорин* и *микофенолата мофетил, циклофосфамид* и ГИБП *(бели-мумаб),* а также используемые по незарегистрированным показаниям (off-label) - *ритуксимаб.*

НПВП.

■ НПВП в стандартных терапевтических дозах можно применять для лечения мышечно-скелетных проявлений СКВ, лихорадки и умеренно выраженного се-розита.

■ У пациентов с АФС необходимо с осторожностью использовать ингибиторы ЦОГ-2, так как они могут способствовать развитию тромбозов у больных со склонностью к гиперкоагуляции.

Гидроксихлорохин.

Назначается всем пациентам с СКВ для снижения активности заболевания, профилактики обострений, снижения риска развития кардиоваскулярных событий.

Показаниями к применению гидроксихлорохина являются:

■ СКВ без поражения жизненно важных органов (кожный, суставной синдром, конституциональные нарушения);

■ люпус-нефрит и люпус-ЦНС в составе комбинированной терапии;

■ профилактика осложнений СКВ - атеросклероз, тромбозы;

■ профилактика обострений и развития новых органных осложнений;

■ профилактика обострений во время беременности и лактации;

■ снижение принимаемой дозы ГК.

Глюкокортикоиды (подбор режима дозирования в зависимости от активности заболевания).

Подходы к терапии определяются активностью СКВ и поражением жизненно важных органов и систем.

1. Низкая активность - не применяется индукционная терапия. *Используется ГК (в пересчете на преднизолон) 0,1-0,2 мг/кг/сут* в комбинации с *гидроксихлорохином 200400 мг/сут,* в случаях достижения ремиссии рассмотреть возможность отмены ГК и продолжение терапии аминохинолиновым препаратом.

2. Умеренная активность - *ГК (в пересчете на преднизолон) 0,2-0,5 мг/кг/ сут* в сочетании с иммуносупрессив-ной терапии согласно набору клинических признаков (см. ниже).

3. Высокая активность [васкулит, генерализованное поражение кожи (в том числе обострение ППКВ), полисерозит, миокардит, интерсти-циальная пневмония, альвеолярное кровотечение, ВН, тяжелые гематологические нарушения (гемолитическая анемия, тромбоцитопения менее 30 000 кл./мм^3), люпус-ЦНС, периферические нейропатии]:
- ГК (в пересчете на преднизолон) 1-2 мг/кг/сут перорально или внутривенно или

- ГК (6-метилпреднизолон) 5001000 мг/сут в течение 3-5 дней с последующим переходом на преднизолон 1-1,5 мг/кг/сут/ или метилпреднизолон перо-рально (5 мг преднизолона эквивалентны 4 мг метилпреднизо-лона).

После достижения клинического эффекта *дозу ГК (3-6 нед) необходимо снижать из расчета 10% в неделю* до минимальной контролирующей симптомы дозы. *Рекомендуемая ежедневная доза ГК не должна превышать 20-25 мг.*

Иммуносупрессивные препараты (*ци-клофосфамид, азатиоприн, микофенола-та мофетил, метотрексат, циклоспорин и др.*) являются важнейшим компонентом лечения СКВ. Назначаются больным СКВ при прогрессирующем течении, высокой активности, сопровождающихся поражением жизненно важных органов и систем (поражение почек, ЦНС, васку-лит, поражение легких), при недостаточной эффективности ГК или с целью уменьшения дозы последних.

Циклофосфамид.

Препарат выбора при ВН и тяжелом поражении ЦНС. Циклофосфамид назначается ежемесячно по 0,5-1,0 г/м^2 в/в капельно в течение 6 мес, а затем каждые 3 мес в течение 2 лет в сочетании с пульс-терапией 6-метилпредни-золоном и приемом ГК (преднизолон 40-60 мг/сут), увеличивает выживаемость больных пролиферативным ВН в большей степени, чем монотерапия ГК (в том числе пульс-терапия) или лечение ГК и азатиоприном. Применение цикло-фосфамида позволяет контролировать клинические проявления СКВ, рефрактерные к монотерапии высокими дозами ГК (тромбоцитопения, поражение ЦНС, легочные геморрагии, системный васкулит).

Существуют две основные схемы лечения циклофосфамидом: ■ пероральный прием препарата в дозе 1-2 мг/кг/сут;

■ интермиттирующее в/в болюсное введение высоких доз препарата (500- 1000 мг/м^2).

Азатиоприн.

Азатиоприн используется для поддержания индуцированной циклофосфами-дом ремиссии ВН, при резистентных к ГК формах гемолитической анемии, тромбо-цитопении и поражениях кожи. Стандартная терапевтическая доза А составляет 2-3 мг/кг/сут. Максимальный эффект на фоне лечения данным препаратом проявляется не ранее 6-9 мес.

Микофенолата мофетил.

Микофенолата мофетил (благодаря наличию цитостатической, а не цитотоксиче-ской активности) реже вызывает побочные эффекты. Терапевтическая доза составляет 2-3 г/сут в 2 приема с интервалом 12 ч, поддерживающая доза составляет 1 г/сут. Рекомендуется начинать лечение с дозы 1 г/сут, при хорошей переносимости через 2 нед увеличить до 2 г/сут.

Метотрексат целесообразно назначать при рефрактерном к монотерапии ГК вол-чаночном артрите и поражениях кожи.

Циклоспорин - препарат второго ряда при НС, связанном с мембранозным ВН, и тромбоцитопении.

Белимумаб.

У больных СКВ с высокой иммунологической и клинической активностью (высокий уровень анти-дсДНК, снижение С3-и С4-компонентов комплемента, SLEDAI 6-10 баллов), без клинических признаков активного ВН и поражения ЦНС рекомендуется применение анти-BLyS терапии (белимумаб) по 10 мг/кг ежемесячно (рекомендации FDA, 2011 г.). Белимумаб назначается больным СКВ с преимущественным поражением кожи, слизистых оболочек, суставов, неактивным ВН (ПУ ≤2 г), с некритическим уровнем анемии, тромбоцитопении, лейкопении, с частым развитием обострений и с зависимостью от приема средних и высоких доз ГК, высоким риском развития осложнений терапии (повреждения органов), инфекций. Первые 3 инфузии по 10 мг/кг массы тела назначаются в стационаре (0-14-28 день) и далее в амбулаторных условиях ежемесячно в течение не менее 6 мес. Инфузия проводится в течение 1 ч. Премедикация не нужна.

Ритуксимаб.

Показания при СКВ-прогрессирующий ВН, тяжелое поражение ЦНС, гематологический криз, пневмонит, катастрофический АФС, рецидивирующий артрит, полисерозит, поражение слизистых оболочек при неэффективности пульс-терапии ГК, ударных доз циклофосфамида, ми-кофенолата мофетила. Доза 375 мг/кв. м (500 мг) еженедельно в/в 4 нед подряд или 1000 мг с интервалом 2 нед. Эффект при ВН в виде снижения ПУ и повышения СКФ, альбумина в сыворотке крови достигается к 5-6-му месяцу терапии. Эффект при внепочечных проявлениях СКВ (ци-топения, полиартрит, серозит, пневмонит, АФС, поражение ЦНС) - положительная динамика через несколько дней. Продолжительность первой инфузии составляет 3-5 ч, последующих - 2-3 ч. Для снижения риска инфузионных реакций проводится премедикация - за 30 мин до каждой инфузии - метилпреднизолон 100-250 мг, парацетамол 1000 мг и анти-гистаминный препарат. Каждые 2-4 мес показано исследование клинического анализа крови для выявления поздней отсроченной нейтропении.

Антикоагулянты гепарин натрия, надропарин кальция и т.д.), *антиагреганты* ацетилсалициловая кислота, дипирида-мол) назначаются при поражении почек, васкулитах и проявлениях АФС (рецидивирующие тромбозы и др.) (см. раздел СКВ и АФС).

Плазмаферез - один из важнейших компонентов терапии критических состояний у больных СКВ. Клинический эффект плазмафереза связан с непосредственным удалением из циркуляции АТ к ДНК, циркулирующих иммунных комплексов, крио-глобулинов, провоспалительных цитокинов, деблокированием ретикулоэндотелиальной системы и влиянием на иммунорегулятор-ные клетки. Назначают от 3 до 5 сеансов плазмафереза, с интервалами между ними 2-3 дня. В некоторых случаях возможно проведение плазмафереза в течение 3 нед. Для предотвращения развития синдрома рикошета и повышения эффективности терапии после каждого плазмафереза проводятся инфузии циклофосфамида по 5 мг/кг массы тела и метилпреднизоло-на 15-20 мг/кг. Проведение плазмафереза противопоказано у больных с выраженной гипопротеинемией (менее 50 г/л).

ВВИГ - метод выбора при выраженной стойкой тромбоцитопении, резистентности к терапии люпус-нефрита, поражении ЦНС, в качестве профилактики и лечения инфекционных осложнений. Рекомендуется введение препарата в дозе 400-500 мг/кг/сут в течение 3-5 последовательных дней, затем 1 раз в месяц в течение 6-12 мес.

Лечение кожных проявлений.

Локальная терапия - очаги на лице - топические нефторированные ГК низкой/ средней активности (гидрокортизон), на туловище/руках - фторированные ГК средней активности (триамцинолон, бета-метазон); такролимус 0,1% крем 2 р/день в течение 3 нед в качестве альтернативы топическим ГК; дапсон - препарат выбора при буллезных очагах.

Внутрь - гидроксихлорохин 200- 400 мг/сут (клинический эффект через 3 мес приема), в резистентных случаях *ме-тотрексат 10-25 мг/нед* в комбинации с фолиевой кислотой 5 мг в неделю, кроме дней приема метотрексата, *ретиноиды* (например, изотретиноин 0,5 мг/кг 2 р/ день, далее 0,25-0,5 мг 1 р/сут), возможно применение микофенолата мофетила, азатиоприна, ВВИГ, белимумаба.

Лечение артрита/артралгии/миалгий.

НПВП, ГК (преднизолон 15 мг/сут), гидроксихлорохин 200-400 мг/сут или метотрексат 10-20 мг/нед в сочетании с фолиевой кислотой 5 мг в нед.

Лечение серозита (плеврит/перикардит).

НПВП или ГК (преднизолон 15 мг/сут), эффективны гидроксихлорохин, мето-трексат, азатиоприн.

Пневмонит: пульс-терапия 6-метил-преднизолоном (1000 мг/сут в течение 3 последовательных дней) в сочетании с циклофосфамидом с последующим назначением ГК (преднизолон в дозе 1 мг/кг/сут перорально). ГК 1 -1,5 мг/кг/сут. Возможно назначение циклофосфамида, ВВИГ, экстракорпоральных методов лечения, ритуксимаба. Показано одновременное назначение антибактериальной терапии. *Важно:* риск развития инфекционных поражений дыхательной системы при СКВ в 3 раза выше, чем в популяции. В большинстве случаев вызываются бактериями *(Staphylococcus aureus* и *Streptococcus pyogenes,* у стационарных пациентов - *Klebsiella spp., Pseudomonas aeruginosa* и *Escherichia coli + Pneumocystis jirovecii),* микобактериями, грибами или вирусами.

Диффузные альвеолярные геморрагии: плазмаферез, пульс-терапия 6-метилпреднизолоном и циклофосфамидом, экстракорпоральные методы лечения, ритуксимаб.

Аутоиммунная гемолитическая анемия.

■ ГК (преднизолон 1 мг/кг/сут) в течение 1-3 нед до достижения ремиссии и отрицательной пробы Кумбса.

■ В случае выраженного (менее 70 г/л) и быстропрогрессирующего снижения уровня гемоглобина необходимо проведение пульс-терапии 6-метилпред-низолоном: 1-й день - 1500 мг/сут, 2-й день - 1000 мг/сут, 3-й день - 500 мг/ сут, далее преднизолон перорально 1-2 мг/кг/сут.

■ При неэффективности ГК (прием более 15 мг/сут на протяжении нескольких месяцев) - ритуксимаб 4 дозы по 375 мг/м^2 или 100 мг/м^2 с недельными интервалами, при неэффективности азатиоприна (1-3 мг/кг/сут), цикло-фосфамида (100 мг/сут перорально или 500-700 мг/сут в/в каждые 3-4 нед) - микофенолата мофетил - 0,5-1,0 г/сут перорально.

■ При гемолитическом кризе - плазма-ферез, ВВИГ (1 г/кг в течение 2 дней или 2 г/кг однократно).

При резистентных формах - спленэк-томия.

Тромботическая тромбоцитопениче-ская пурпура - плазмаферез в сочетании с введением свежезамороженной плазмы и пульс-терапией ГК.

Лейкопения.

При медикаментозной нейтропении уменьшить дозу или отменить цитотоксический препарат, а в случае агранулоцитоза (<500/мкл) использовать гранулоцитарный колониестимулирующий фактор (G-CSF). При лимфопении следует рассмотреть возможность профилактики инфекции *Pneumocystis jirovecii* (ко-тримоксазол).

Волчаночный нефрит.

ВН определяется соответственно критериям ACR:

■ *персистирующая ПУ >0,5 г/день и/или: 5 эритроцитов, 5 лейкоцитов или цилиндров при отсутствии инфекции мочевых путей;*

■ *дополнительно: данные нефробиопсии с подтверждением иммунокомплексного нефрита.*

Лечение ВН должно проводиться в соответствии с классификационным морфологическим типом нефрита (табл. 10.12).

Таблица 10.12. Схемы терапии волчаночного нефрита в зависимости от морфологического варианта

Класс ВН	Индукционная терапия	Поддерживающая терапия
I Иммуносупрессивная терапия определяется выраженностью внепочечных проявлений СКВ		
II	*ПУ <1 г/сут* • Иммуносупрессивная терапия в зависимости от внепочечных проявлений СКВ. • ИАПФ или БРА обязательны при ПУ более 0,5 г/сут. *ПУ <3 г/сут* • *ГК: преднизолон 1 мг/кг (макс. 80 мг) в сутки 4-8 нед (цель - ПУ<0,3 г/сут, нормализация альбумина крови), при неполном эффекте - ГК еще до 16 нед. Затем снижение дозы ГК*	

	в течение 6 мес. *• Ингибиторы кальцинейрина (циклоспорин 2-2,5 мг/кг/сут или такролимус 0,05 мг/кг/ сут) 1-2 года под контролем концентрации в плазме или циклофосфамид перорально 2-2,5 мг/кг/сут 8 нед - как монотерапия или в сочетании с ГК(20-40 мг/сут)*	
III/IV	*3-дневная пульс-терапия 6-метилпреднизолоном (по 1000 мг* *в день) с последующим назначением ГК (преднизолон) внутрь в дозах* *0. 5.1,0 мг/кг/день, снижение дозы при достижении эффекта.* *• Микофенолата мофетил: назначается в дозах 2-3 г в день в течение всего периода индукционной терапии (6 мес).* *• Циклофосфамид: рекомендуются 2 режима назначения циклофос-фамида при ВН.* *1. «Низкие дозы» - по 500 мг внутривенно 1 раз в 2 нед, суммарно* *6 доз, с последующим назначением азатиоприна или микофенолата мофетила внутрь.* *2. «Высокие дозы» - циклофосфамид внутривенно по 500- 1000 мг/м² поверхности тела + 6-метилпреднизолон 1000 мг ежемесячно в течение 6 мес, затем назначается микофенолата мофетил (2 г/день) или азатиоприн (2 мг/кг/день) внутрь*	*Азатиоприн* *(1,5-2,5 мг/кг/сут) или микофено-лата мофетил* *(предпочтительней) (1-2 г/сут в 2 приема) + низкие дозы ГК внутрь (≤10 мг/ сут преднизона) не менее 1 года после достижения полной ремиссии*
V	*1. Нормальная функция почек и субнефротическая ПУ* - ГК и иммуно-супрессанты в зависимости от выраженности внепочечных проявлений СКВ. Показаны антипротеинурические и антигипертензивные препараты. *2. Персистирующая нефротическая ПУ - микофенолата мофетил в целевой дозе 3 г/сут 6 мес, циклофосфамид, ингибиторы кальциней-рина + преднизолон внутрь (0,5 мг/кг/сут).* *3. При сочетании изменений V класса с изменениями III или IV класса лечение осуществляется согласно принципам, указанным для III-IV классов ВН*	*Циклоспорин -* *доза в зависимости от выраженности ПУ*
VI	При отсутствии клинико-лабораторных признаков активности СКВ - иммуносупрессивная терапия не показана. ГК и иммуносупрессанты показаны при наличии внепочечных проявлений СКВ	

Перед введением циклофосфамида необходимы следующие действия.

■ За 15-30 мин до введения препарата проводится премедикация - дексаме-тазон 10 мг, лоразепам 1 мг, ондансетрон 8 мг или гранисетрон 1 мг (профилактика рвоты) в 1000 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно.

■ Месна (25% дозы циклофосфамида в 1 мг) в 250 мл изотонического раствора

натрия хлорида - профилактика геморрагического цистита. ■ Расчет дозы циклофосфамида зависит от функции почек и возраста больного (табл. 10.13).

Таблица 10.13. Расчет дозы циклофосфамида в зависимости от функции почек и возраста больного

Возраст, годы	Концентрация креатинина	
	<300 мкмоль/л	300-500 мкмоль/л
<60	15 мг/кг	12,5 мг/кг
60-70	12,5 мг/кг	10 мг/кг
>70	10 мг/кг	7,5 мг/кг

■ Расчет последующих доз циклофосфа-мида зависит от уровня лейкоцитов на 10-14 дней после введения препарата (<3000 кл./мм^3 - доза циклофосфамида снижается на 0,25 г/м^2).

■ Гонадотропин-рилизинг-гормон - введение за 10 дней до очередной инфузии циклофосфамида - профилактика бесплодия (данные по использованию ограничены).

■ После введения циклофосфамида - месна (25% дозы циклофосфамида в мг) в 250 мл изотонического раствора натрия хлорида.

Резистентный к индукционной терапии ВН.

Рекомендуется при отсутствии эффекта комбинированной терапии (6 мес) или обострении через 3 мес после начала терапии, рекомендуется «переключение» одного препарата на другой (например, с МФТ на циклофосфамид или наоборот) в комбинации с 3-дневной пульс-терапией метилпреднизолоном. При отсутствии эффекта одной или двух схем индукционной терапии с применением циклофосфамида/ МФТ может быть использован ритуксимаб.
В случаях острой почечной недостаточности, требующей проведения гемодиализа, дополнением к терапии может быть плазмаферез (ежедневно 7 дней подряд с эксфузией 20-30 мл/кг веса плазмы при каждой процедуре). В резистентных случаях показано введение ритуксимаба и ВВИГ.

При выявлении активного ВН, помимо основной терапии ГК и цитостатиками, должна назначаться дополнительная терапия и выполняться соответствующие рекомендации.

1. Гидроксихлорохин назначается всем пациентам в дозах от 200 до 400 мг/сут при отсутствии противопоказаний.

2. ИАПФ или АРАII при суточной

ПУ ≥0,5 г.

3. Контроль АД (≤130/80 мм рт.ст).

4. При повышении уровня ЛПНП в сыворотке крови ≥100 мг/дл назначаются статины.

5. Отказ от курения.

6. Воздержаться от планирования беременности при активном нефрите или креатинине сыворотки >2 мг/дл.

Критерии эффективности лечения. 1. Полная ремиссия - неактивный мочевой осадок, ПУ <0,2 г/сут, нормальная функция почек (или стабильная в пределах 10% нормальной СКФ, если имелось нарушение функции), а также снижение соотношения белка/ креатинин (оБ/К) мочи до <500 мг/г (<50 мг/ммоль). 2. Частичная ремиссия - неактивный мочевой осадок, стабилизация (±25%) или снижение концентрации креатинина, но не до нормы, ПУ <0,5 г/сут. При нефротической ПУ [оБ/К >3000 мг/г (300 мг/ммоль)] об улучшении свидетельствуют снижение оБ/К ≥50% и достижение оБ/К <3000 мг/г (300 мг/ммоль).

Отсутствие полной ремиссии в течение 12 мес является показанием к повторной биопсии почек.

СКВ и вторичный АФС.

Профилактика тромбозов у аФЛ-позитивных пациентов проводится согласно следующим рекомендациям.

Без признаков тромбоза - ацетилсалициловая кислота в низких дозах (75- 100 мг/сут).

С эпизодом тромбоза - длительный прием антикоагулянтов непрямого действия (варфарин) под контролем МНО: венозный тромбоз (МНО 2,5-3,0), артериальный тромбоз (МНО 3,0-3,5).
С рецидивирующими тромбозами - длительный прием антикоагулянтов непрямого действия [варфарин; МНО 2,0- 3,0 + низкие дозы ацетилсалициловой кислоты (75-100 мг/сут)].

С резистентными рецидивирующими тромбозами (исключение генетических мутаций, определение уровня протеина С, гомоцистеина) - антикоагулянты непрямого действия (варфарин; МНО

3, 0-3,5 с возможной заменой на НМГ), цитостатики и ГК - в соответствии со схемой лечения основного заболевания, ВВИГ, плазмаферез с последующей пульстерапией ГК.

ВН и беременность.

Наступление беременности необходимо отложить до достижения полной ремиссии ВН и сохранения ее по крайней мере в течение 1
года. Циклофосфамид, микофенолата мофетил, ИАПФ и БРА противопоказаны во время беременности. При развитии обострения ВН во время беременности - возобновление лечения ГК

и, в зависимости от тяжести обострения, азатиоприном. Гидроксихлорохин показан на протяжении всей беременности в связи с отсутствием тератогенного и фетотоксического действия препарата. Малые дозы ацетилсалициловой кислоты во время беременности для уменьшения риска потери плода показаны всем пациенткам с ВН, независимо от наличия или отсутствия аФЛ. При АГ разрешены метилдопа, лабеталол, нифедипин.

Неотложные состояния

При развитии тяжелых, жизнеугро-жающих состояний *при поражении ЦНС* (судороги, поперечный миелит, неврит зрительного нерва, цереброваскулит) требуется экстренное назначение цикло-фосфамида по 1000-500 мг внутривенно и пульс-терапии метилпреднизолоном по 1000 мг 3-5 дней с последующим назначением ГК внутрь 0,5-1,0 мг/кг/день.

Рекомендуется при развитии комы, сопора, прогрессирующего миелита, наличии высокого уровня аДНК и/или кри-оглобулинов в сыворотке крови применение плазмафереза, ежедневно или через день с эксфузией 20-30 мл/кг веса плазмы. Назначение ВВИГ в дозах 0,5-1,0 г/кг рекомендуется после окончания процедур плазмафереза.
При отсутствии эффекта в течение первых 3-4 дней от начала интенсивной терапии эксперты рекомендуют назначать ритуксимаб по 500-1000 мг еженедельно (максимальная суммарная доза 2000 мг). Бензодиазепиновые транквилизаторы или седативные антипсихотики, прежде всего галоперидол (2,5-5,0 мг в/м), используются при острых психозах. *Важно: психозы могут быть проявлением приема ГК - развиваются у 1% больных, получающих <40 мг/сут преднизолона, у 5% - 4080 мг/сут и у 20% - >80 мг/сут в первые 6 нед приема (у 90% больных).*

Катастрофический антифосфолипидный синдром

Является наиболее тяжелой формой АФС, характеризующейся стремительно развивающейся диффузной микроваску-лопатией, множественными тромбозами жизненно важных органов и развитием полиорганной недостаточности, приводящей к жизнеугрожающим состояниям, в 30-50% со смертельным исходом. Для подавления аутоиммунных нарушений синхронно с плазмаферезом проводится пульс-терапия 6-

метилпреднизолоном (500-1000 мг) и циклофосфамидом (400- 1000 мг/сут (особенно для предотвращения синдрома «рикошета» после плазмафере-за). Эффективность лечения может быть значительно повышена при использовании инфузий ВВИГ, который вводится после плазмафереза из расчета 0,5-2 г/кг массы тела больного однократно или по 0,5 г/кг в течение нескольких дней. Терапия проводится на фоне обязательного назначения антикоагулянтов (гепарина, надропарина кальция и др.). Имеются данные об успешном применении комбинации производных простациклина, НМГ и свежезамороженной плазмы. При отсутствии ответа на лечение, а также при развитии резистентных форм «катастрофического» АФС возможно подключение экспериментальной терапии, включающей введение генно-инженерных препаратов (ритуксимаб), экулизумаба (моноклональные АТ против белка C5 компонента комплемента).

Гемофагоцитарный синдром

Заключается в чрезмерной и пролонгированной активации макрофагов и Т-лимфоцитов у пациентов с СКВ и другими заболеваниями, что приводит к неконтролируемой воспалительной реакции. Проявляется высокой лихорадкой, гепатомегалией, спленомегалией, лимфа-денопатией, неврологическими симптомами. В лечении применяют ГК в высоких дозах (эффективность ~50%), в случае ГК-резистентности - циклоспорин А, циклофосфамид или такролимус. Если состояние больного ухудшается, начинают лечение этопозидом с дексаметазоном и циклоспорином.

Осложнения и побочные эффекты лечения

При длительном приеме *ГК* у больных необходимо контролировать и проводить профилактику остеопороза, СД, атеросклероза, гиперлипидемии, АГ, поражения ЖКТ, катаракты, глаукомы.

Гидроксихлорохин

Наиболее частые и легкие побочные эффекты - желудочно-кишечные (тошнота, диарея) и кожные (крапивница, кожный зуд), ГБ и головокружение. Наиболее серьезным осложнением, связанным с приемом гидроксихлорохина, является ретинопатия (0,5-6% случаев). Хлорохиновая ретинопатия - поражение сетчатки (маку-лопатия, пигментная ретинопатия) - двусторонние стойкие дефекты полей зрения, которые носят необратимый характер. Характерны жалобы на снижение и искажение зрения, трудности при чтении, нарушение цветового зрения, световые вспышки, фотофобию, появление дефектов в центральном поле зрения. Факторами риска развития ретинопатии являются возраст >60 лет, ожирение, поражение печени, почечная недостаточность, наличие дегенерации желтого пятна и дистрофии сетчатки, длительность терапии >5 лет, суточная доза гидроксих-лорохина >6,5 мг/кг/сут. Одним из поздно диагностируемых нежелательных явлений является нейромиопатия, выявляемая при приеме гидроксихлорохина. Рекомендуется проводить офтальмологический контроль до назначения препаратов и каждые 3 мес в процессе лечения: расспрос больного о зрительных расстройствах, исследование глазного дна (пигментация) и полей зрения, не назначать препараты больным с неконтролируемой АГ и диабетической ретинопатией, не применять одновременно с препаратами, взаимодействующими с меланином (барбитураты, рифампицин), объяснять больному необходимость самоконтроля нарушений зрения и ношения солнцезащитных очков.

Циклофосфамид

■ Подавление костномозгового кроветворения: лейкопения, тромбоцитопения, панцитопения.

■ Желудочно-кишечные расстройства: тошнота, рвота, боли в животе, диарея. Являются наиболее частыми побочными реакциями (см. лечение ВН).

■ Алопеция. Прерывание терапии цикло-фосфамидом ведет к нормализации роста волос.

■ Инфекционные осложнения. Являются показанием к прерыванию терапии циклофосфамидом.

■ Аменорея, азооспермия, бесплодие, риск возникновения которых возрастает с увеличением кумулятивной дозы препарата и возраста больного. Введение циклофосфамида во время менструации позволяет снизить риск развития бесплодия.

■ Поражение мочевого пузыря (геморрагический цистит) (см. лечение ВН). Для профилактики данного осложнения необходимо потребление большого количества жидкости (не менее 2-2,5 л) в день

введения циклофосфамида. Развитие тяжелого геморрагического цистита является абсолютным показанием к отмене циклофосфамида.

■ Гепатотоксичность. При повышении уровня трансаминаз и/или билирубина более чем в 2 раза рекомендуется отмена препарата.

■ Кардиотоксичность (редко).

Азатиоприн

Основные побочные реакции азатио-прина аналогичны циклофосфамиду (за исключением геморрагического асцита). Наиболее часто встречаются лейкопения, желудочно-кишечные расстройства (выраженность которых можно снизить с помощью приема препарата с пищей) и герпетическая инфекция. Во время приема азатиоприна необходим контроль клинического анализа крови 1 раз в 2 нед первые месяцы терапии, затем - 1 раз в месяц.

Микофенолата мофетил

Основные побочные реакции - поражение ЖКТ (тошнота, рвота, диарея, боль в животе), лейкопения, увеличение частоты вирусных инфекций. Необходим контроль клинического анализа крови с подсчетом лейкоцитарной формулы каждые 2 нед в течение первого месяца приема препарата, затем 1 раз в месяц.

Ритуксимаб

■ Инфузионные реакции (10-35% больных, особенно часто при первой инфу-зии) - дрожь, озноб, слабость, одышка, тошнота, сыпь, приливы, снижение АД, лихорадка, зуд, крапивница, ощущение раздражения языка или отек гортани (ангионевротический отек), ринит, рвота, ГБ, бронхоспазм.

■ Инфекции (35% случаев, тяжелые - в 2%, повышение вероятности ОГ). Вирусные инфекции - реактивация ГВ в 5-10% случаев (при хроническом ГВ ритуксимаб не назначать или назначить антивирусную профилактику за 2-4 нед ламивудином или другим препаратом на период лечения и 1 мес после окончания лечения. При хроническом гепатите С - контроль вирусной нагрузки, АЛТ, АСТ).

■ Гипогаммаглобулинемия - только после многократных курсов лечения ритуксимабом - снижение IgG и IgM.

■ Поздняя отсроченная нейтропения - до 20% больных с СКВ и АНЦА-васкули-том, через 3-4 мес после начала терапии, ассоциируется с инфекционными осложнениями, причина не ясна, рецидивирует при последующих курсах лечения.

■ На фоне лечения ритуксимабом отмечено увеличение риска развития прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатии (при комбинации с иммуносупрессивными препаратами).

■ Увеличение риска развития лимфом и рака кожи не доказано. *Противопоказания для назначения ГИБП у больных СКВ.*

■ Активные инфекции (включая кожные), сепсис, тяжелые инфекции (туберкулез, гепатиты В и С, ВИЧ).

■ Гиперчувствительность к белковому компоненту ГИБП или другим компонентам раствора (все ГИБП).

■ Иммунодефицитные состояния, например, гипогаммаглобулинемия, низкий уровень CD4- и CD8-лимфоцитов (в первую очередь при планировании назначения ритуксимаба).

■ Печеночная недостаточность: увеличение АЛТ и АСТ >5 × ВГН.

■ Онкологические заболевания (за исключением немеланомного рака кожи) в анамнезе (в течение последних 10 лет) (все ГИБП).

Литература

1. Гаевски П., Мартынов А.И., Кокорин В.А. и соавт. Внутренняя медицина, основанная на доказательствах. Краков: Практическая медицина, 2018. 1680 с.

2. Насонов Е.Л. Российские клинические рекомендации. Ревматология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 464 с.

3. Секреты ревматологии / Под ред. Ст. Дж. Уэста. Пер. с англ. под ред. О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 760 с. Vol. 27, suppl. 1. P. 36-39. doi: 10.1177/0961203318801697.

Ревматическая лихорадка

Ревматическая лихорадка (РЛ) - это системное воспалительное заболевание соединительной ткани с преимущественной локализацией в сердце (ревмокардит), суставах (ревматический полиартрит), головном мозге (малая хорея) или коже (анулярная эритема и ревматические узелки), возникающее как постинфекционное осложнение тонзиллофаринги-та, вызванного β-гемолитическим стрептококком группы А (БГСА), обусловленное иммунными реакциями на эпитопы стрептококка группы А и перекрестными реакциями со сходными эпотопами тканей человека.

Эпидемиология

Наиболее часто РЛ болеют дети старше 5 лет и подростки, после 21 года риск заболеть РЛ существенно снижается, а после 30-35 лет заболевание возникает крайне редко. Заболеваемость в 1,5 раза выше у женского пола.

В XX в. заболеваемость РЛ резко снизилась в странах Европы и Северной Америки, а также в России, и составляет менее 2 случаев на 100 тыс. детей школьного возраста в год или ≤1 случая хронической РБС на 1000 человек в год, что соответствует низкому эпидемиологическому риску заболевания. В то же время, высокая заболеваемость РЛ, соответствующая эпидемическому уровню - 50 и более случаев на 100 тыс. детей, сохраняется в странах Африки, в Австралии и Океании, где проживает большая часть населения всего мира.
Рецидивы РЛ, возникающие при повторных стрептококковых инфекциях, наиболее вероятны в первый год после перенесенной РЛ, а в последующем риск рецидивов

постепенно снижается, в том числе и с каждым годом увеличения возраста при первой атаке.

Возможно полное выздоровление больных, перенесших РЛ, однако у 20-25% больных, перенесших первичный ревмокардит, формируются пороки сердца. В странах с высокой заболеваемостью РЛ через 5 лет после первой атаки РЛ примерно у половины больных диагностируется РБС, и примерно у четверти больных уже есть проявления ХСН. Нарастание частоты пороков со временем может быть связано с естественной эволюцией изначально субклинического повреждения клапанов, но, более вероятно, обусловлено кумулятивным эффектом рецидивов РЛ.

РЛ является серьезной проблемой здравоохранения в связи с развитием РБС, что, по данным ВОЗ, является главной причиной сердечно-сосудистой смертности в первые четыре десятилетия жизни. Ежегодно в мире выявляется около 1 млн молодых людей, нуждающихся в операции на клапанном аппарате сердца после перенесенной РЛ (WHO, 1999, 2005).

Этиология

Этиологическим фактором РЛ является БГСА, что подтверждается хронологической связью с перенесенной острой респираторной стрептококковой инфекцией (ОРСИ). К ОРСИ относятся 6 заболеваний: фарингит, ангина, скарлатина, отит, ринит, лимфаденит переднешейных лимфатических узлов. Обычно РЛ развивается после острого тонзиллофарингита, при этом риск развития РЛ после нелеченого эпизода стрептококкового тонзилло-фарингита оценивается в 0,2-3%.

Другими доказательствами стрептококковой этиологии РЛ являются иммунологические (обнаружение у больных в период РЛ АТ к продуктам жизнедеятельности БГСА в высоких титрах) и профилактические (применение пролонгированных пенициллинов для профилактики повторных ОРСИ после перенесенной РЛ существенно снижает повторные атаки РЛ).
Гипотезы об участии некоторых вирусов в этиологии РЛ не нашли подтверждения.

БГСА - грамположительные кокки с гемолитической активностью, колонизируют слизистые оболочки носоглотки и кожные покровы и вызывают ряд инфекционных заболеваний. Основной способ заражения - воздушно-капельный, передаче стрептококковой инфекции способствует прямой контакт с секретами полости рта и ДП и скученность проживания. БГСА чувствительны к пенициллинам и цефалоспоринам, хотя могут быть резистентными к другим антибиотикам. Лечение пенициллином укорачивает течение стрептококкового фарингита и предотвращает постстрептококковые осложнения.

По классификации R. Lancefield, в клеточной стенке БГСА имеется карбоги-дратный антиген группы А. На поверхности клеточной стенки БГСА находятся фибриллярные молекулы М-протеина. Это основной поверхностный антиген, который детерминирует антигенную типоспецифичность БГСА и является главным фактором вирулентности, определяя адгезивные свойства и резистентность бактерий к фагоцитозу. АТ к М-антигену обладают защитными свойствами, иммунитет прочный и длительный, но из-за типоспецифичности М-антител не защищает от инфекции, вызванной другими штаммами БГСА. БГСА продуцирует ряд внеклеточных ферментов и токсинов, способствующих распространению инфекции в тканях. Это стрептолизины О и S, обладающие гемолитическим, цитолитическим, кардиотоксическим действием; стрептокиназа, активирующая фибринолиз крови и повышающая инва-зивные свойства стрептококка; стрепто-гиалуронидаза - фактор инвазии БГСА и другие.

Ревматогенные штаммы БГСА (М5, М6, М18 и др.) обычно имеют капсулу, богатую М-протеином, резистентны к фагоцитозу и иммуногенны - М-протеин, стрепто-лизин

О, стрептокиназа, стрептогиалу-ронидаза, дезоксирибонуклеаза индуцируют образование АТ со стойко высоким титром, что дает полезные серологические маркеры перенесенной инфекции, вызванной БГСА в период проявления РЛ, когда стрептококки уже могут не высеваться со слизистых горла. М-протеин обладает свойствами суперантигена, способного вызывать неспецифическую массовую активацию Т-лимфоцитов и индуцировать эффект аутоиммуните-та. Приобретенный аутоиммунный ответ может быть, в свою очередь, усилен последующим инфицированием другими ревматогенными штаммами, содержащими перекрестно-реактивные эпитопы. Критерии ревматогенности БГСА указаны в табл. 10.14.

Таблица 10.14

Критерии ревматогенности штаммов БГСА
• Тропность к носоглотке
• Большая гиалуроновая капсула
• Наличие эпитопов, сходных с тканью сердца человека
• Способность индуцировать образование типоспецифических АТ
• Продукция мукоидных колоний на кровяном агаре
• Устойчивость к фагоцитозу
• Не образуют фактор помутнения
• Крупные молекулы М-протеина на поверхности штаммов

Патогенез

РЛ возникает у генетически предрасположенных людей в результате иммунопатологических процессов, индуцированных в ходе иммунного ответа после тонзилло-фарингита, вызванного ревматогенными штаммами стрептококков

Факторами риска РЛ являются:

■ молодой возраст;

■ скученность проживания;

■ плохое п итание;

■ неудовлетворительные социально-бытовые условия;

■ наследственная предрасположенность. Патогенез РЛ представлен несколькими гипотезами.

1. *Токсическая:* токсины стрептококка непосредственно могут вызывать отдельные повреждения сердца в эксперименте, но не объясняют всю картину РЛ.

2. *Генетическая:* редкое развитие РЛ после спорадической ангины, а также более высокий риск заболевания у родственников больных РЛ предполагают наличие генетической предрасположенности. Наиболее изучена ассоциация РЛ с полиморфизмом DR и DQ генов II класса HLA-системы. В разных популяциях у больных ревматизмом наиболее часто выявляется HLA-DR 7 аллель. Для развития заболевания имеют значение полиморфизмы некоторых генов, участвующих в воспалительном ответе и защите от патогенов.

3. *Аутоиммунное повреждение и воспаление:* общепризнанный ключевой механизм повреждения и воспаления тканей - *молекулярная мимикрия антигенов БГСА и многих тканей человека,* обусловленная их структурным сходством. В ассоциации с измененным иммунным ответом молекулярная мимикрия приводит к перекрестным реакциям противо-стрептококковых иммунных механизмов (АТ и клеточный иммунный ответ против антигенов БГСА) с белками человека. Есть предположение, что для аутоиммунных повреждений тканей при РЛ может иметь значение феномен расширения эпитопа (epitope spreading) - механизм, при котором собственные иммуногенные эпитопы, отличные от индуцирующих эпитопов, становятся основными мишенями аутоиммунного ответа. *АТ против М-протеина и N-ацетил-глюкозамина*

БГСА перекрестно реагируют в сердце с миозином и другими белками с α-спиральной структурой (ламинином, тропомиозином, виментином и др.) и, с участием активации комплемента и Fc-рецепторов нейтрофилов и моно-нуклеаров, вызывают воспаление: активируют хемотаксис, инициируют клеточную инфильтрацию в миокарде и клапанах, активируют образование провоспалительных цитокинов. Имеются доказательства способности перекрестно-реагирующих АТ к виментину (белку промежуточных филаментов соединительной ткани) и ламинину, входящему в состав базальных мембран гладких мышц и эндотелия сердца, активировать молекулы адгезии микрососудистого эндотелия сердца и эндотелия клапанов - это способствует инфильтрации клапана Т-лимфоцитами. *Развитие малой хореи может быть опосредовано АТ, перекрестно-реагирующими с дофаминовыми рецепторами и дофаминовыми нейронами в базальных ганглиях мозга.* АТ, образующиеся после стрептококковой инфекции, способны также перекрестно реагировать с протеинами таких органов-мишеней, как синовия, кожа и подкожные ткани, участвуя в патогенезе артрита, анулярной эритемы и ревматических узелков.

Роль клеточного иммунитета. Изменения клеточного иммунитета при РЛ проявляются поликлональной стимуляцией В-лимфоцитов; появлением клонов с прямым цитотоксическим действием в отношении пораженных тканей; появлением клонов с цитотоксическим действием, обусловленным образованием аутоантител; расстройством системы иммунорегуля-ции. При острой РЛ клоны перекрестно-реагирующих Т-лимфоцитов (Th1, Th2, Th17), которые отвечают на стрептококковый М-протеин, инфильтрируют клапан через эндотелий, активированный АТ. Воспаление ведет к неоваскуляриза-ции клапана, которая способствует дальнейшему накоплению в клапане Т-клеток. Т-клетки больных РЛ и РБС также перекрестно реагируют на миозин и некоторые пептиды легкого меромиозина миокарда. Продукция ФНОα и γ-интерферона инфильтрирующими мононуклеарами ткани сердца, дисбаланс цитокинов, продуцируемых Th1/Th2-клетками, и повышение экспрессии цитокинов, ассоциированное с инфильтрацией Th17, способствуют персистенции воспаления и играют главную роль в индуцировании прогрессирующего поражения клапанов (РБС) и гранулематозного воспаления в сердце.

Клинические проявления

Лихорадка у75% больных достигает фебрильных цифр 38-39 °С, реже температура субфебрильная и не сопровождается ознобом. Характерны жалобы на слабость, утомляемость, потливость.
Ревматический полиартрит - ранний клинический синдром РЛ - наблюдается у 35-66% больных и характеризуется следующими признаками.

1. Асимметричным поражением крупных и средних суставов (коленных, голеностопных, локтевых, лучезапястных).

2. Мигрирующим («летучим») характером (при отсутствии лечения НПВП) с опуханием, покраснением, болезненностью и ограничением движений каждого пораженного сустава в течение нескольких дней (иногда до 2 нед). Может выявляться поражение одновременно нескольких крупных суставов.

Артрит проходит без остаточных изменений; деформаций суставов или деструкций не возникает. Как правило, наблюдается полиартрит (>3 суставов) или олигоартрит (1-3 сустава); моноартрит, который ранее рассматривался как редкое проявление РЛ, в последние годы включен в диагностические критерии РЛ в ряде стран. Крайне редко встречаются атипичные проявления суставного синдрома: поражение мелких суставов кистей и стоп, асимптомные сакроилииты 1-2-й стадии по Dave, хроническая артропатия Жаку, проявляющаяся обратимой ульнарной девиацией пальцев, сформировавшейся в результате растяжения капсул пястно-фаланговых суставов при

повторных атаках РЛ с вовлечением суставов кистей рук. Наблюдающиеся преимущественно у взрослых случаи изолированного артрита с укороченным латентным периодом между стрептококковой инфекцией и началом артрита до 1-2 нед в сравнении с классическим течением ревматического полиартрита, слабым эффектом ацетилсалициловой кислоты и других НПВП, наличием экстраартикулярных поражений - теносиновита и отсутствием клинических признаков кардита в последнее время некоторые исследователи выделяют в качестве самостоятельной нозологии «постстрептококковый артрит». Воспалительные поражения суставов при РЛ могут протекать и в виде полиартралгий.
Ревматический кардит, который наблюдается у 75-98% больных РЛ детей и подростков и у 15-69% взрослых, позволяют заподозрить «кардиальные» жалобы у молодых людей: инспираторная одышка, плохая переносимость физической нагрузки, ощущение сердцебиений и перебоев в работе сердца. Редко наблюдающиеся тупые продолжительные боли в области сердца могут указывать на вовлечение в воспалительный процесс перикарда. При современном течении РЛ кардит нередко бывает бессимптомным и выявляется только при аускультации сердца или УЗИ сердца.

Международные критерии кардита следующие.

1. Органический шум (шумы), ранее не выслушиваемые, или динамика ранее существовавших шумов.

2. Увеличение сердца (кардиомегалия).

3. Застойная СН у молодых лиц.

4. Шум трения перикарда или признаки выпота в полость перикарда.

Наиболее постоянным и диагностически значимым признаком ревмокардита является шум в сердце. К шумам, свидетельствующим о наличии ревмокардита, эксперты ВОЗ относят следующие.

■ Проявлением ревматического вальвули-та МК является длительный, дующий, систолический шум над верхушкой, связанный с 1 тоном, обычно проводящийся в левую подмышечную область и отражающий МР - это ведущий симптом ревматического кардита. Интенсивность шума вариабельна, особенно на ранних стадиях заболевания, но существенно не изменяется при изменении положения тела и при дыхании. Данный шум следует отличать от мезосистолического «щелчка» и/или позднего систолического шума при пролапсе МК.

■ Мезодиастолический шум над верхушкой (шум Carey Coombs), формирующийся во время диастолы в результате ускоренного тока крови из предсердий в желудочки при дисфункции утолщенных створок МК при вальвулите. Шум лучше выслушивается в положении лежа на левом боку при задержке дыхания на вдохе, имеет переходящий характер и часто пропускается или смешивается с 3 тоном. Наличие этого шума делает диагноз митрального вальвулита достоверным.

■ Протодиастолический шум над аортой и в точке Боткина-Эрба, характерный для вальвулита АК, - это высокочастотный дующий, затухающий, непостоянный шум.

Отсутствие шумов в сердце при аускультации не исключает ревмокардит; по разным данным, у 16 -18% больных с подтвержденными на ЭхоКГ признаками ревмокардита шум не выслушивался - такие случаи называют «субклинический ревмокардит». Аускультация клапанных шумов может быть затруднена при тахикардии, застойной СН из-за низкого систолического объема или при перикардите из-за шума трения перикарда или выпота. Шум трения перикарда выслушивается при ревмокардите

редко, как правило, вовлечение перикарда определяется только инструментальными методами исследования.

У больных ревмокардитом обычно наблюдаются тахикардия, не соответствующая температуре, приглушенность тонов сердца. Для диагностики и оценки тяжести ревмокардита имеет значение выявление расширения границ сердца и таких проявлений СН, как увеличение ЧДД, появление акроцианоза, застойных влажных хрипов в легких, отеков нижних конечностей и других симптомов СН.

Выделяют 3 степени тяжести ревмокардита - легкую, среднетяжелую и тяжелую (табл. 10.15). Упрощенно эту градацию можно представить следующим образом: при наличии только одного первого критерия (органический шум) речь идет о кардите легкой степени, при добавлении второго критерия (кардиомегалия) - о кардите средней тяжести, при добавлении третьего критерия (симптомы СН) или сочетании всех четырех признаков кардита - о кардите тяжелом.

Ревмокардит легкой степени проявляется тахикардией (более 90 в минуту) в покое и во время сна при субфебрильной или нормальной температуре тела, приглушением звучности тонов, в случае поражения МК - ослаблением 1 тона над верхушкой, продолжительным средней силы или интенсивности систолическим шумом, возможно также преходящим мезодиастолическим шумом, а в случае поражения АК - протодиастолическим шумом над аортой. На ЭКГ могут регистрироваться удлинение интервала *P-R* или другие изменения. Перечисленные признаки поражения сердца не сопровождаются увеличением размеров сердца и застойной СН. Общее состояние больного страдает незначительно.

Таблица 10.15. Степень тяжести ревмокардита

Легкий кардит
Шум митральной или аортальной регургитации (легкой при ЭхоКГ-оценке)
Средней тяжести кардит
Шум митральной или аортальной регургитации (умеренной при ЭхоКГ-оценке) + кардиомегалия (перкуторно, рентгенологически и с расширением камер сердца при ЭхоКГ)
Тяжелый кардит
Шум митральной или аортальной регургитации (выраженной при ЭхоКГ-оценке) + кардиомегалия (перкуторно, рентгенологически и с расширением камер сердца при ЭхоКГ) + застойная СН

Ревмокардит средней тяжести характеризуется, в сравнении с легким кардитом, более выраженными проявлениями в сочетании с увеличением размеров сердца, подтвержденными с помощью инструментальных методов диагностики (рентгенографические, ЭхоКГ). Общее состояние больных оценивается как среднетяжелое. Наблюдаются немотивированная утомляемость, снижение физической работоспособности, однако признаков застойной СН не определяется. Течение ревмокардита характеризуется большей длительностью, склонностью к обострениям, пороки сердца формируются с большей частотой, чем при легкой форме.

При тяжелом ревмокардите, кроме органического шума и кардиомегалии, развивается застойная СН различных степеней. При этом может быть фибринозный или экссудативный перикардит. Общее состояние оценивается как тяжелое или крайне тяжелое. При диффузном ревмокардите или панкардите может наступить летальный исход, обусловленный СН. В большинстве случаев тяжелый ревмокардит принимает затяжное течение, заканчивается образованием КПС. Однако и при тяжелом ревмокардите возможно полное выздоровление. Указанная классификация ревмокардита может с успехом использоваться у больных с первичным ревмокардитом.

Возвратный ревмокардит на фоне сформированного КПС диагностировать значительно труднее. При этом решающее значение имеют доказательства недавно перенесенной стрептококковой инфекции, а также знание данных о состоянии сердечно-сосудистой системы в период, предшествующий рецидиву: появление нового шума или изменение интенсивности и продолжительности имевшегося ранее шума, увеличение по сравнению с исходными размеров сердца, появление или нарастание признаков застойной СН, развитие перикардита при наличии критериев РЛ и изменения лабораторных показателей дают возможность диагностировать возвратный ревмокардит и определить степень его тяжести.

Инструментальные методы диагностики ревмокардита.

1. При ЭКГ-исследовании может отмечаться НР и нарушение проводимости: преходящая АВ-блокада первой, реже второй степени, экстрасистолия, изменения зубца *T* в виде снижения его амплитуды вплоть до появления негативных зубцов. Указанные изменения ЭКГ нестойкие, быстро исчезают в процессе лечения. При развитии ревмокардита на фоне уже имеющегося КПС ЭКГ отражает изменения, свойственные данному пороку.

2. Основным инструментальным методом, позволяющим диагностировать ревмокардит, является двухмерная ЭхоКГ с использованием допплеровской техники, которая позволяет оценить анатомическую структуру и функцию клапанов сердца, размер камер сердца и сократительную функцию миокарда, а также установить наличие перикардиального выпота. ЭхоКГ должна выполняться в динамике всем больным с подтвержденным или предполагаемым диагнозом РЛ, в том числе больным без клинических проявлений кардита. Диагностика вальвулита основывается на выявлении патологической клапанной регургитации (табл. 10.16) и морфологических изменений створок (табл. 10.17). Благодаря использованию ЭхоКГ стало возможным распознавание субклинического кардита с клапанной регургитацией без аускультативных симптомов.

Таблица 10.16. Допплерографические признаки ревматического вальвулита (Американская ассоциация сердца, 2015)

Патологическая МР (все 4 критерия)
• Выявлена не менее чем в двух исследованиях
• Длина струи регургитации ≥2 см хотя бы при одном исследовании
• Пиковая скорость >3 м/с
• Пансистолическая струя
Патологическая аортальная регургитация (все 4 критерия)
• Выявлена не менее чем в двух исследованиях
• Длина струи регургитации ≥1 см хотя бы при одном исследовании
• Пиковая скорость >3 м/с
• Пандиастолическая струя

Таблица 10.17. Эхокардиографические морфологические признаки ревматического вальвулита (Американская ассоциация сердца, 2015)

Острые изменения МК
• Расширение фиброзного АВ-кольца
• Удлинение хорд
• Разрыв хорды с «всплывающей» створкой и тяжелой МР
• Краевой пролапс передней или реже задней створки
• Несмыкание/неравномерность края створки
Хронические изменения МК (отсутствуют при остром кардите)
• Утолщение створки
• Утолщение и спаяние хорд
• Ограничение движения створки
• Кальциноз
Изменения АК (при остром кардите или хронической РБС)

• Неоднородность или локальное утолщение створки
• Неполное смыкание
• Ограничение подвижности створок
• Пролапс створки

Рентгенография грудной клетки позволяет выявить расширение границ сердца и признаки венозной ЛГ при тяжелом кардите. Общее состояние больных РЛ может варьировать от удовлетворительного до тяжелого, и именно ревмокардит является определяющим критерием тяжести РЛ.
У 10-30% больных РЛ при осмотре выявляется поражение нервной системы - малая хорея. Клинические проявления ревматической (малой) хореи, описанной Томасом Сиденхамом в 1686 г., суммированы в пентаде симптомов:

1) множественные насильственные движения (гиперкинезы) мышц лица, туловища, конечностей;

2) мышечная гипотония, вплоть до дряблости мышц, с имитацией параличей *(chorea mollis);*

3) стато-координационные нарушения (нарушения почерка и походки);

4) сосудистая дистония;

5) психопатологические явления (эмоциональная лабильность, нарушение сна).

Малая хорея может быть изолированной или протекать в сочетании с другими проявлениями РЛ, в том числе с кардитом и формированием различных ревматических пороков сердца.

При подозрении на РЛ у больного следует тщательно осмотреть кожные покровы и пальпировать подкожную клетчатку над крупными суставами для выявления таких редких проявлений РЛ, как кольцевидная эритема и подкожные ревматические узелки. Кольцевидная (анулярная) эритема наблюдается в <6% случаев заболевания и характеризуется бледно-розовыми кольцевидными разных размеров высыпаниями, локализующимися в области плеч, голеней, предплечий, бедер, на туловище (но не на лице). Она не сопровождается зудом или индурацией и бледнеет при надавливании. В связи с транзиторным мигрирующим характером сыпи для ее выявления нужно осматривать кожу пациентов в динамике.

Подкожные ревматические узелки - безболезненные, плотные, округлые, малоподвижные, быстро возникающие и исчезающие образования в фасциях, апоневрозах на разгибательных поверхностях суставов, в области лодыжек, остистых отростков, а также затылочной области наблюдаются редко (в 0-10% случаях РЛ) и ассоциируются с тяжелым или средне-тяжелым ревмокардитом.
Абдоминальный синдром - наиболее раннее проявление РЛ. В клинической картине доминируют симптомы «острого живота», в основе которого лежит асептический перитонит.

У 75-80% больных ревматическая атака стихает по клинико-лабораторным дан-

ным в течение 6 нед, примерно у 90-95% к 12 нед (острое течение) и лишь у 3-5% больных атака продолжается более 6 мес, т.е. принимает затяжное течение. При повторной атаке историю заболевания следует рассмотреть с первого эпизода РЛ, обращая внимание на «подражательный» характер повторных атак РЛ в большинстве случаев.

При РЛ отмечается повышение неспецифических «острофазовых показателей» крови, к которым относятся: нейтро-фильный лейкоцитоз (но не более 12 000- 15 000), диспротеинемия с повышением уровня α_2- и γ-глобулинов; увеличение СОЭ; повышение уровня СРБ.

Лабораторными доказательствами недавно перенесенной стрептококковой инфекции являются: увеличение титров АСЛО или других стрептококковых АТ, выделение БГСА при взятии посева из зева и выявление карбогидратного антигена стрептококка группы А в мазке с миндалин экспресс-тестом. Титры стрептококковых АТ АСЛО, АСГ, АСК, АДНК-Б необходимо исследовать в динамике. Их нарастание происходит в течение 4 нед после ОРСИ, нормализация - в течение 2-4 последующих месяцев. У 20% больных повышение титра стрептококковых АТ может сохраняться до 12 мес. Повышение хотя бы одного из титров АТ ретроспективно свидетельствует о перенесенной стрептококковой инфекции.

Диагностические критерии

В настоящее время в соответствии с рекомендациями ВОЗ наиболее широко применяются следующие диагностические критерии Джонса, пересмотренные ВОЗ в 2003 г. (табл. 10.18).

Наличие двух больших или одного большого и двух малых критериев в сочетании с доказательствами предшествующей стрептококковой инфекции свидетельствует о достоверном диагнозе РЛ. Исключениями из диагностического правила, не требующими серологического подтверждения перенесенной ОРСИ, являются позднее возникновение кардита и малая хорея с длительным латентным периодом, ко времени проявления которых титры противострептококковых АТ уже снижаются.

Таблица 10.18. Диагностические критерии РЛ Джонса в модификации ВОЗ (ВОЗ, 2003)

«Большие» критерии	«Малые» критерии	Данные, подтверждающие предшествующую А-стрептококковую инфекцию
Кардит. Мигрирующий полиартрит. Хорея Сиденгама (малая хорея). Кольцевидная эритема. Подкожные ревматические узелки	Клинические: - артралгия; - лихорадка (>38 °С) Лабораторные: повышенные острофазовые параметры: - СОЭ (>30 мм/ч); - С-реактивный белок (>2 норм). Инструментальные: - удлинение интервала *P-R* (>0,2 с) на ЭКГ; - признаки митральной и/или аортальной регургитации при допплер-ЭхоКГ	- позитивная А-стрептококковая культура, выделенная из зева, или положительный тест быстрого определения А-стрептококкового антигена; - повышенные или повышающиеся титры стрептококковых антител (АСЛ0, ДНКБ)
Примечание. Наличие двух «больших» критериев или одного «большого» и двух «малых» в сочетании с данными, документально подтверждающими предшествующую инфекцию стрептококками группы А, свидетельствуют о высокой вероятности ОРЛ. Особые случаи. 1. Изолированная («чистая») хорея - при исключении других причин (в том числе PANDAS). 2. Поздний кардит - растянутое во времени (более 2 мес) развитие клинических и инструментальных симптомов вальвулита - при исключении других причин. 3. Повторная РЛ на фоне ХРБС (или без нее).		

Диагностические критерии применимы для диагностики как первичной РЛ, так и ее рецидивов. Особо необходимо подчеркнуть, что при диагностике повторной атаки РЛ у взрослых необходимо проводить дифференциальную диагностику с ИЭ, который может имитировать ревматическую атаку. Признаками ИЭ являются:

1) высокая лихорадка, сопровождающаяся ознобами;

2) появление новых шумов регургитации;

3) вегетации на клапанах при ЭхоКГ-ис-следовании;

4) положительная гемокультура;

5) спленомегалия, анемия, системные тромбоэмболии.

В последние годы в связи с учащением случаев выявления субклинического ревмокардита, более частым моноартритом, а также доказательствами разной диагностической значимости клинических проявлений в популяциях с разным эпидемиологическим риском РЛ критерии Джонса были пересмотрены экспертами ряда стран. В 2015 г. экспертами АНА были предложены следующие пересмотренные диагностические критерии РЛ. Эксперты Ассоциации ревматологов России обсудили пересмотренные АНА критерии Джонса и в целом одобрили их, однако внесение изменений в существующую Российскую классификацию и номенклатуру острой РЛ посчитали преждевременным.

Классификация РЛ представлена в табл. 10.19.

Лечение

Всем больным РЛ рекомендуется госпитализация с целью подтверждения диагноза, лечения и начала вторичной профилактики заболевания.

Режим физической активности больного РЛ определяется наличием ревмокардита и степенью его тяжести. Больным с ревмокардитом в легкой форме постельный режим рекомендуется на срок не менее 4 нед. В случае сохранения или нарастания симптомов ревмокардита постельный режим назначается по крайней мере до 6 нед. В целом ограничение нагрузки рекомендуется не менее 12 нед. При ревмокардите средней степени тяжести назначается строгий постельный режим на первые 2 нед - период кардиомега-лии, затем постельный на 4 нед и в последующем палатный и амбулаторный на 6-8 нед до исчезновения признаков ревмокардита. При тяжелом ревмокардите строгий постельный режим назначается на сроки до исчезновения симптомов СН и кардиомегалии - 2-3 нед, постельный - на 4-6 нед, палатный (домашний) на 4-6 нед и амбулаторный на 8-10 мес. Больным с ревматическим полиартритом назначается постельный режим на срок не менее 3 нед. Режим физической активности больного ревматической хореей назначается в зависимости от того, имеется ли изолированная хорея или она сочетается с ревмокардитом. Больной хореей нуждается в комфортабельной обстановке, обеспечении душевного покоя, приветливом отношении родителей и окружения. При чрезмерно выраженных гиперкинезах рекомендуется поставить высокие мягкие ограждения с обеих сторон кровати, чтобы избежать возможности ушибов, падения с кровати и т.п. По окончании ревматической атаки режим физической активности определяется с учетом последствий ревмокардита.

Таблица 10.19. Классификация ревматической лихорадки Ассоциации ревматологов России (2003)

Клинические варианты	Клинические проявления		Исход	Стадия	
	основные	дополнительные		по Стражеско-Василенко	NYHA (ФК)
• Острая РЛ. • Повторная РЛ	Кардит (валь-вулит). Артрит. Хорея. Кольцевидная эритема. Подкожные ревматические узелки	Лихорадка. Артралгии. Абдоминальный	Выздоровление Хроническая РБС: без порока*; порок сердца**	0, I, IIA, IIБ, III	0-4

		синдром. Серозиты			

* Наличие поствоспалительного краевого фиброза клапанных створок без регургитации, которое уточняется с помощью ЭхоКГ. ** При впервые выявленном пороке сердца необходимо исключить другие причины его формирования (ИЭ, первичный АФС, кальциноз клапанов дегенеративного генеза и др.).

Таблица 10.20. Режим физической активности при ревматической лихорадке в активной фазе

Кардиальный статус	Вид режима и его продолжительность			
	строгий постельный	постельный	палатный домашний	амбулаторный
Отсутствие кардита	Не назначается	До 3 нед	3-4 нед	3-4 нед
Кардит легкий	Не назначается	До 4 нед	4 нед	6 нед
Кардит средней степени тяжести (кардиомегалия без застойной СН)	На 2 нед до исчезновения кардиомегалии	До 4 нед	4 нед	6-8 нед
Кардит тяжелый (кардио-мегалия и застойная СН)	На 2-3 нед по исчезновении застойной СН	4-6 нед	4-6 нед	8-10 нед

Режимы физической активности при РЛ представлены в табл. 10.20.

Диета больного РЛ не представляет каких-либо особенностей. При тяжелом ревмокардите необходимо ограничить поваренную соль. Ограничение употребления соли показано также при лечении ГК, в связи с их способностью повышать реабсорбцию натрия. Вместе с тем следует предусмотреть употребление продуктов с высоким содержанием калия (картофель, томаты, дыни, урюк, курага).

Медикаментозная терапия

Этиотропная антистрептококковая терапия

Всем больным с момента диагностики РЛ назначается лечение антибиотиком, обеспечивающим удаление БГСА из носоглотки, с учетом чувствительности БГСА применяются пенициллины или, при аллергии к пенициллинам, макролиды:

■ *пенициллины внутрь - феноксиме-тилпенициллин (V-пенициллин) 500 мг 2-3 р/день (при массе тела ≥20 кг) или амоксициллин 1000 мг 1 р/день (при массе тела ≥30 кг) или по 500 мг 3 р/день в течение 10 дней;*

■ *в случае недавней ОРСИ с признаками активного тонзиллита или фарингита (гиперемия зева или задней стенки глотки, наличие слизи и «пробок» в миндалинах, увеличение подчелюстных лимфатических узлов) предпочтительно провести лечение бензилпени-циллином в суточной дозе 1,5-3 млн ед. внутримышечно в течение 10-14 дней;*

■ *если предшествующая стрептококковая инфекция протекала бессимптомно или с минимальными клиническими проявлениями, особенно при поздних проявлениях РЛ, допустимо начать лечение с введения дюрантной формы пенициллина - бензатина бензилпени-циллина в дозе 2,4 млн ед. внутримышечно однократно;*

■ *при аллергии к пенициллинам макролиды внутрь - кларитромицин*. Сразу после завершения курса начальной терапии антибиотиком (через 10 дней при применении антибиотиков внутрь или через 3 нед при применении дюрант-ной формы пенициллина) в стационаре больному внутримышечно вводится бен-затина бензилпенициллин 1 200 000 ЕД у детей при массе тела ≥30 кг и 2 400 000 ЕД у взрослых, что будет означать переход от лечения к профилактике ОРСИ и

рецидивов ревматизма; в дальнейшем введение пролонгированных пенициллинов следует повторять каждые 3 нед.

Пенициллины являются антибиотиками выбора, так как БГСА не продуцируют пенициллиназу и высокочувствительны к пенициллину (штаммов, резистентных к пенициллину, не обнаружено). Пенициллины применяются в малых дозах, контролируемые исследования не выявили улучшения исходов РЛ при увеличении доз. Препараты тетрациклина, сульфаниламидов, фторхинолонов не должны использоваться для лечения и профилактики РЛ из-за резистентности к ним стрептококков и частых побочных эффектов.

Противовоспалительная патогенетическая терапия

При установлении диагноза РЛ сразу же должна быть начата противовоспалительная терапия НПВП или ГК (табл. 10.21).

Основной механизм действия НПВП - ингибирование активности ЦОГ - основного фермента метаболизма арахидоновой кислоты, являющейся предшественником простагландинов. Известно два изофермента ЦОГ: ЦОГ-1 - регулирует продукцию простагландинов, участвующих в обеспечении физиологической активности клеток, и ЦОГ-2, активность которой регулируется цитокинами, принимающими участие в развитии иммунного ответа и воспаления. Противовоспалительное, анальгетическое и жаропонижающее действия НПВП связаны с их способностью ингибировать ЦОГ-2. При РЛ наиболее доказана эффективность лечения ацетилсалициловой кислотой в дозе 3-4 г/сут, но в связи с риском развития синдрома Reye у детей и другими побочными эффектами в последние годы рекомендуется использовать диклофенак или напроксен, как более безопасные НПВП.

ГК обладают более мощным противовоспалительным эффектом, обусловленным многими факторами, главным из которых является подавление активности фосфолипазы A_2. Это приводит к подавлению высвобождения арахидоновой кислоты и торможению образования ряда медиаторов воспаления - простагландинов, лейкотриенов, тромбоксана, фактора активации тромбоцитов и др. Кроме того, ГК уменьшают экспрессию гена, кодирующего синтез ЦОГ-2, дополнительно блокируя образование провоспалительных простагландинов. Преднизолон показан для лечения тяжелого кардита и может назначаться по решению врача при кардите средней тяжести.

Таблица 10.21. Противовоспалительные и анальгетические препараты при лечении ревматической лихорадки

Препарат	Показания	Режим применения (таблетки)	Длительность лечения
Парацетамол	Легкий артрит или артралгия	60 мг/кг в 4-6 приемов	До прекращения боли или до назначения НПВП
Напроксен	Артрит, кардит легкий или средней тяжести	10-20 мг/кг в 2 приема	До исчезновения симптомов (в 90% случаев менее 12 нед, редко до 6 мес и более)
Диклофенак	Артрит, кардит легкий или средней тяжести	По 50 мг через 8 ч (детям старше 6 лет по 2 мг/кг массы тела в сутки в 2-3 приема)	До исчезновения симптомов
Преднизолон	Тяжелый кардит (и кардит средней тяжести по решению врача)	1-2 мг/кг/сут в 3 приема, не более 60 мг/сут	Обычно в течение 1-3 нед с последующим снижением дозы

Выбор НПВП или ГК определяется тяжестью кардита.

При легком кардите, полиартрите и изолированной малой хорее применяется напроксен в дозе 20 мг/кг 2 р/день или диклофенак в дозе 50 мг 3 р/день на весь период ревматической атаки. При появлении симптомов НПВП-гастропатии

или профилактически применяют ИПП (омепразол). Антациды сразу после приема НПВП не рекомендуются, так как они снижают всасывание НПВП.

При ревмокардите средней тяжести возможен двоякий подход к назначению медикаментозной терапии в зависимости от того, чем обусловлена кардиомегалия. В первые 3 нед кардиомегалия связана преимущественно с экссудативным компонентом воспалительного процесса в миокарде, вследствие чего целесообразно назначение ГК (преднизолона) в суточной дозе 20-30 мг. По мере улучшения состояния (в среднем через 2 нед) суточную дозу преднизолона уменьшают до 5 мг, и к концу месяца преднизолон отменяют, постепенно снижая дозу. После снижения дозы преднизолона назначают НПВП в указанных выше дозировках на срок до 8 нед. При кардиомегалии, развившейся спустя 3 нед от начала ревмокардита, лечение целесообразно провести аналогично лечению легкой формы ревмокардита или полиартрита, но в течение 10-12 нед.

Ревмокардит тяжелого течения требует назначения преднизолона внутрь из расчета 1 мг/кг массы тела (но не более 60 мг/сут). При наметившемся улучшении (в среднем через 2-3 нед) дозу преднизолона уменьшают на 5 мг через 3-4 дня. Лечение НПВП следует продолжать в течение 1 мес после отмены преднизолона, а далее еще в течение 2-3 нед в уменьшенной наполовину дозировке. При лечении больных тяжелым кардитом с СН может потребоваться назначение диуретиков (или ограничение приема жидкости и соли) и ингибиторов АПФ.
К сожалению, лечение НПВП и ГК не может предотвратить формирование порока сердца, хотя есть доказательства снижения частоты формирования пороков при лечении ГК.

Лечение хореи проводится в зависимости от того, является ли она изолированной или сочетается с другими проявлениями РЛ (ревмокардитом или полиартритом). При изолированной хорее средством выбора является карбамазепин в дозе 400 мг/сут мг/сут до прекращения гиперкинезов с постепенной отменой в течение 2-3 нед. Лечение хореи в сочетании с ревмокардитом или полиартритом проводится по вышеизложенным правилам. Хорея является «самоограниченным» заболеванием, проходит у большинства больных в течение нескольких недель и практически у всех больных в течение 6 мес даже без лечения.

Лечение рецидивов РЛ не отличается от лечения ее первой атаки, однако при наличии симптомов декомпенсации сердечной деятельности, особенно у больных с ранее сформированными пороками сердца, в план лечения чаще включают по показаниям диуретики, сердечные гликозиды, ИАПФ.

Побочными эффектами НПВП при лечении РЛ являются:

■ НПВП-гастропатии (субэпителиальные геморрагии, эрозии и язвы желудка, реже ДПК, желудочно-кишечные кровотечения), а также энтеропатии и признаки воспаления кишечника;

■ развитие дыхательного ацидоза;

■ кровотечение из-за ингибирования адгезии и агрегации тромбоцитов;

■ нарушение функции почек;

■ анемия при длительном приеме (редко);

■ синдром Reye у детей. Побочные эффекты ГК:

■ ульцерогенный;

■ проинфекционный, связанный с подавлением иммунитета и проявляющийся обострением хронических очагов инфекции;

■ минералокортикоидный - задержка натрия и воды с возможным появлением отеков и повышения АД.

ГК могут также вызывать гипокалие-мию, гипергликемию, ожирение, появление лунообразного лица, образование стрий на коже, нарушения менструального цикла, остеопороз, бессонницу, эйфорию. Поскольку применение ГК занимает при РЛ непродолжительный период, а курсовая доза сравнительно невелика, побочные эффекты, как правило, исчезают после их отмены или коррекции диетой или медикаментозными препаратами (калийсберегающими диуретиками, седативными препаратами, гастропро-текторами, анаболическими гормонами, поливитаминами и т.п.).
Синдром возврата активности РЛ, или ребаунд. После снижения доз или отмены противовоспалительных препаратов и исчезновения клинических и лабораторных признаков активности РЛ иногда отмечается возврат клинических и/или лабораторных признаков активности ревматического процесса (артралгий, субфебрильной температуры, признаков ревмокардита, острофазовых реакций). Обычно это происходит в сроки от нескольких дней до 5 нед после прекращения лечения или снижения дозы противовоспалительных препаратов. Эти «возвраты» заболевания обозначаются как «ребаунд»-синдром. Они, как правило, не связаны с повторной стрептококковой инфекцией и поэтому не могут свидетельствовать о рецидиве РЛ. Чаще «ребаунд»-синдром возникает после преждевременной отмены ГК. Оказывая быстрое и отчетливое терапевтическое действие на токсические и экссудативные проявления, ГК не подавляют полностью воспалительный процесс и не укорачивают продолжительность атаки. Длительность их применения составляет в большинстве случаев 3-6 нед, т.е. короче, чем продолжительность атаки (в среднем 12-14 нед). Возникновение «ребаунд»-синдромов удлиняет продолжительность ревматической атаки, а также в ряде случаев утяжеляет симптомы ревмокардита.

Профилактика

Профилактика РЛ подразделяется на первичную и вторичную и включает комплекс социально-гигиенических и медицинских мероприятий, препятствующих заболеваемости респираторными стрептококковыми инфекциями и направленных на повышение резистентности к организма к инфекции.

Первичная профилактика

Первичная профилактика РЛ заключается прежде всего в своевременной диагностике ОРСИ и лечении заболевших антибиотиками с целью предотвращения первой атаки РЛ, а также в санитарно-гигиенических мерах, направленных на ограничение заболеваемости ОРСИ в популяции (повышение индивидуальной резистентности к инфекции, своевременная диагностика и изоляция от контактов больного с ОРСИ).

Наиболее частыми проявлениями ОРСИ являются: фарингит, тонзиллит, реже - средний отит и синусит. Хотя острый стрептококковый тонзиллит не имеет специфических клинических маркеров, его следует предполагать при тонзиллите с острым началом, высокой температурой (37,5-39 °С) и симптомами интоксикации, болью в горле, усиливающейся при глотании с начала заболевания, гиперемией слизистой нёбных миндалин и дужек, отечностью дужек и язычка, скоплением экссудата на поверхности нёбных миндалин и в лакунах при надавливании, перед-нешейным лимфаденитом, лейкоцитозом, увеличением СОЭ при отсутствии других симптомов воспаления верхних ДП (кашля, ринита, охриплости голоса), а также конъюнктивита, стоматита, диареи.

Однако в 35% случаев стрептококковая инфекция протекает со стертой клинической симптоматикой, а в 40% - бессимптомно.

Для точной диагностики стрептококковых инфекций необходимо выявление БГСА лабораторными методами: обнаружение в мазке со слизистой носоглотки БГСА (культуральный метод диагностики), повышение титров стрептококковых АТ (серологический метод диагностики). Забор глоточных культур следует проводить до начала лечения антибиотиками в остром начальном периоде заболевания. Чувствительность и специфичность тестов для экспресс-диагностики стрептококковых антигенов нуждаются в уточнении, и они не рекомендуются к применению в рутинной практике.

Выявление больного с ОРСИ требует его немедленной изоляции для проведения терапии. Медикаментозное лечение стрептококкового тонзиллита указано в табл. 10.22.

В условиях непереносимости β-лактамов возрастает роль так называемой текущей профилактики РЛ - своевременного лечения макролидами стрептококкового тонзиллофарингита.
Длительность лечения стрептококкового тонзиллита составляет не менее 10 дней. После проведения 10-дневного курса лечения рекомендуется вновь произвести забор глоточных культур и определение титров противострептококковых АТ. В случае обнаружения в мазках из носоглотки БГСА необходим повторный курс АБТ. Если же после повторного курса лечения стрептококк вновь выделяется, таких больных необходимо рассматривать как носителей стрептококковой инфекции, которые не нуждаются в каком-либо лечении.

Большое значение придается предупреждению стрептококковой инфекции в организованных коллективах и проведению в них противоэпидемической работы.

Вторичная профилактика рецидивов ревматической лихорадки

Вторичная профилактика РЛ - комплекс мероприятий, направленных па предотвращение ОРСИ у больных, перенесших РЛ, - предусматривает длительное регулярное введение пенициллинов пролонгированного действия. У взрослых применяется бензатина бензилпенициллин в дозе 2 400 000 ЕД внутримышечно каждые 3 нед (такая частота оптимальна для поддержания эффективной концентрации антибиотика). При отказе пациента от внутримышечных инъекций возможен длительный прием феноксиметилпенициллина внутрь в дозе 500 мг 2 р/день, а при аллергии к пенициллинам - макролидов (кларитро-мицин 500 мг 2 р/сут) Противорецидивная профилактика должна осуществляться непрерывно в течение всего года.

Продолжительность вторичной профилактики

Существует несколько факторов, влияющих на возникновение рецидивов РЛ. К ним относятся: возраст больного, особенности течения предшествующей атаки, время, прошедшее с момента последней атаки, кардиальный статус в исходе атаки, условия окружающей среды. Чем моложе возраст больного при первой атаке РЛ, тем больше вероятность рецидива, после 5-летнего периода частота рецидивов, как правило, снижается с возрастом.
Таблица 10.22. Дозы и режим введения антибиотиков при остром стрептококковом тонзиллите

Антибиотик	Суточная доза	Связь с приемом пищи	Длительность, дни
Препараты выбора			
Пенициллины			
Феноксиметилпенициллин	0,5 г 3 раза	За 1 ч до еды	10
Бензатина бензилпенициллин	2,4 млн ед. в/м	-	Однократно

Амоксициллин	0,5 г 3 раза	Независимо	10
Цефалоспорины			
Цефадроксил	0,5 г 2 раза	Независимо	10
При непереносимости β-лактамных антибиотиков			
Макролиды			
Азитромицин	0,5 г 1-й день, затем 0,25 г в 1 прием	За 1 ч до еды	5
Кларитромицин	05 г 2 раза	Независимо	10
При непереносимости макролидов и β-лактамных антибиотиков			
Линкозамиды			
Линкомицин	0,5 г 3 раза	За 1-2 ч до еды	10
Клиндамицин	0,15 г 2 раза	Запивать большим количеством воды	10

У больных с КПС имеется более высокий риск рецидивов РЛ при инфицировании стрептококком. Отмечена зависимость частоты рецидивирования от тяжести перенесенного ревмокардита.

Социально-экономические условия играют огромную роль в возникновении и распространении стрептококка, а следовательно, и РЛ. Улучшение жилищно-бытовых условий, питания, медицинской помощи влияет на возникновение рецидивов острой ревматической лихорадки. Работники дошкольных и школьных учреждений, медперсонал ревматологических и нефрологи-ческих отделений составляют также группу риска развития повторных атак.

Продолжительность вторичной профилактики следует адаптировать для каждого больного индивидуально с учетом следующих общих принципов (АНА, 2010).

1. При РЛ с кардитом и формированием порока сердца 10 лет или до 40 лет.

2. При РЛ с кардитом без формирования РБС 10 лет или до 21 года.

3. При РЛ без кардита 5 лет или до 21 года. При возникновении РЛ без кардита или с легким кардитом в возрасте старше 21 года допустимо проведение антибиотикопрофилактики в течение 5 лет. Исследования по созданию вакцины, содержащей эпитопы М-протеинов «рев-матогенных» штаммов стрептококка, не вступающих в перекрестную реакцию с тканевыми антигенами человека, пока не завершились успехом, хотя применение такой вакцины, особенно у лиц - «носителей» генетического маркера РЛ, в рамках первичной профилактики позволило бы избежать возникновения РЛ.

Литература

1. Ревматология. Учебное пособие / Под редакцией проф. Н.А. Шостак. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012.

2. Ревматология. Национальное руководство / Под редакцией Е.Л. Насонова, В.А. Насоновой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.720 с.

3. Руководство по неишемической кардиологии / Под редакцией проф. Н.А. Шостак. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. С. 9-48.

4. Сторожаков Г.И., Гендлин Г.Е., Миллер О.А. Болезни клапанов сердца. М.: Практика, 2012. 200 с.

Анкилозирующий спондилит

Анкилозирующий спондилит (болезнь Бехтерева) - хроническое, постепенно прогрессирующее воспалительное заболевание позвоночника, поражающее главным

образом крестцово-подвздошные суставы, энтезы, суставы позвоночника, фиброзные кольца и связки позвоночника, постепенно приводящее к их анкилозированию.

Эпидемиология

Распространенность анкилозирующего спондилита в популяции составляет 0,5-1,5%. Мужчины болеют в 2-3 раза чаще, чем женщины. Средний возраст начала болезни приходится на 24-28 лет. У 15% пациентов первые признаки заболевания появляются в подростковом возрасте.

Этиология и патогенез

Основную роль в патогенезе анкилозирующего спондилита отводят генетической предрасположенности, что основано на обнаружении у 90% пациентов одного из генов главного комплекса гистосовме-стимости класса I HLAB27. В результате аномалии сборки тяжелой цепи белковой молекулы HLAB27 в эндоплазматическом ретикулуме клеток происходит накопление измененных молекул этого белка, что приводит к синтезу провоспалительных медиаторов и развитию воспаления костной ткани (остеита), суставов (межпозвонковых, дугоотростчатых, реберно-позвонковых), а также энтезов (мест прикрепления фиброзных дисков к телам позвонков, межостистых связок). Следствием воспаления становится хондро-идная метаплазия с последующей оссификацией и анкилозированием.

Классификация

Для унификации построения клинического диагноза, проведения обследований и выработки тактики лечения в настоящее время используют клиническую классификацию анкилозирующего спондилита (табл. 10.23).
Характеристика стадии заболевания проводится в соответствии с данными рентгенодиагностики или

данных МРТ.

Таблица 10.23. Клиническая классификация анкилозирующего спондилита

Признак	Градации
Стадия болезни	1 (дорентгенологическая) 2 (развернутая) 3 (поздняя)
Активность болезни	Низкая Умеренная Высокая Очень высокая
Внеаксиальные проявления	Артрит (отдельно отмечается коксит) Энтезит Дактилит
Внескелетные проявления	Увеит Воспалительные заболевания кишечника *(болезнь Крона, язвенный колит)* Псориаз IgA-нефропатия Нарушение проводящей системы сердца Аортит
Дополнительная иммуногенетическая характеристика	HLAB27(+) HLAB27(-)
ФК	1 - полностью сохранены самообслуживание, непрофессиональная и профессиональная деятельность; 2 - сохранены самообслуживание и профессиональная деятельность, ограничена непрофессиональная деятельность;

	3 - сохранено самообслуживание, ограничена непрофессиональная и профессиональная деятельность; 4 - ограничены самообслуживание, непрофессиональная и профессиональная деятельность

Дорентгенологическая (1-я стадия, аксиальный спондилоартрит) - это отсутствие достоверных рентгенологических изменений как в сакроилиальных суставах (нет признаков двустороннего сакро-илиита 2-й стадии и выше или одностороннего 3-й стадии и выше по Келлгрену), так и в позвоночнике (нет синдесмофитов), однако имеется достоверный сакроилиит по данным МРТ.

Развернутая (2-я стадия) устанавливается при выявлении на рентгенограмме достоверного сакроилиита (двусторонний

2- й стадии и выше или односторонний

3- й стадии и выше по Келлгрену), но при отсутствии четких структурных изменений в позвоночнике в виде синдесмо-фитов.

Поздняя (3-я стадия) диагностируется при наличии на рентгенограмме признаков достоверного сакроилиита и четких структурных изменений в позвоночнике (сакроилиит + синдесмофиты).

Активность анкилозирующего спондилита определяется по индексам ASDAS (AS Disease Activity Score - счет активности болезни) или BASDAI (Bath AS Disease Activity Index - Басовский индекс активности анкилозирующего спондилита): низкая активность анкилозирующего спондилита устанавливается при значениях индексов <1,3/<2,0 соответственно; умеренная активность - 1,3-2,1/2,0-4,0; высокая активность - 2,1-3,5/4,0-7,0; очень высокая активность - >3,5/>7,0 соответственно.

Клиническая картина

Центральное место в клинической картине анкилозирующего спондилита занимает поражение аксиального скелета с развитием боли в спине воспалительного характера, критериями которой являются:

■ хроническая боль в спине (длительность более 3 мес);

■ возраст начала боли <45 лет;
■ постепенное начало;

■ улучшение после выполнения физических упражнений;

■ отсутствие улучшения в покое;

■ ночная боль (с улучшением при пробуждении).

Постепенно поражение «поднимается» вверх по позвоночному столбу от крестцово-подвздошных сочленений и поясничного отдела, охватывая шейно-грудной отдел позвоночника, а также реберно-позвоночные суставы. Появляется ограничение подвижности позвоночника, связанное с выравниванием поясничного лордоза, увеличением грудного кифоза, рефлекторным напряжением мышц спины. В шейном отделе позвоночника болевой синдром может быть обусловлен подвывихом в срединном атлантоосевом суставе, развивающимся вследствие деструкции сустава между передней дугой атланта и зубом осевого позвонка, а также смещения осевого позвонка кзади или вверх, что может вызывать компрессию спинного мозга с появлением неврологических симптомов. В далеко зашедших клинических случаях у пациентов с анкилозирующим спондилитом формируется «поза просителя», проявляющаяся выраженным кифозом грудного отдела позвоночника, наклоном вниз и сгибанием ног в коленных суставах, а также резким ограничением экскурсии грудной клетки.

У некоторых пациентов развивается артрит периферических суставов, как правило, проксимальных (тазобедренных, плечевых), в виде моноартрита или несимметричного олигоартрита нижних конечностей. Дебют заболевания с периферического артрита характерен для детского возраста.

Дистальные суставы вовлекаются редко, на более поздних стадиях заболевания. Их поражение имеет асимметричный характер. Характерными, но более редкими локализациями артрита считают височно-нижнечелюстные, грудино-ключичные, грудино-реберные, реберно-позвоночные, плюснефаланговые суставы, а также развитие симфизитов.
В случае развития энтезита в воспалительный процесс могут вовлекаться сухожилия и их оболочки, апоневрозы (подошвенный фасциит), капсула суставов (капсулит) или синовиальные сумки (бурсит), межостистые связки. Наиболее типично поражение пяточного сухожилия и подошвенного апоневроза.

К неспецифическим внесуставным проявлениям заболевания относятся утомление, анорексия и умеренная лихорадка.

Наиболее частое внесуставное проявление, встречаемое у 25-30% пациентов, - острый передний увеит (иридоциклит), длительность которого обычно не превышает 3 мес. Симптомы увеита - боль в глазном яблоке, покраснение, нарушение зрения, фотофобия и слезотечение. Поражение глаз при увеите чаще одностороннее, с острым развитием и склонностью к частым рецидивам.

Вовлечение сердечно-сосудистой системы наблюдается у пациентов с длительным стажем течения болезни. Выявляется аортит, приводящий к развитию аортальной регургитации, вальвулит аортального клапана (АК) и нарушения проведения разной степени выраженности, иногда вплоть до полной поперечной блокады.

У пациентов с большой длительностью болезни могут наблюдаться малосим-птомный и постепенно прогрессирующий фиброз в верхних долях легких, интерстициальный (базальный) легочный фиброз.

У 5-6% пациентов развивается поражение почек в виде амилоидоза или IgA-нефропатии, возможны лекарственно-обусловленные нефропатии.

Диагностика

Лабораторная диагностика: выявление HLA-B27 почти у 90% пациентов европеоидной расы, увеличение СРБ и СОЭ в периоды обострения заболевания. Биохимический анализ крови и клинический анализ крови, общий анализ мочи должны быть выполнены всем пациентам.

Визуализирующие методы

Рентгенография является основным методом выявления структурных изменений в крестцово-подвздошных сочленениях (сакроилиит) и позвоночнике (квадрати-зация позвонков, синдесмофиты).
Рентгенологические стадии сакроили-ита:

■ 0-я стадия - изменений нет;

■ 1-я стадия - подозрительные изменения;

■ 2-я стадия - минимальные изменения (ограниченные участки с эрозиями или субхондральным остеосклерозом без чередования участков сужения и расширения суставной щели);

■ 3-я стадия - умеренные изменения (умеренно выраженный сакроилиит с выявлением одного или более из следующих рентгенологических симптомов: эрозии

суставных поверхностей, достоверно выявляемый субхондраль-ный остеосклероз, участки расширения и сужения суставной щели, частичный анкилоз суставов);

■ 4-я стадия - выраженные изменения (полный костный анкилоз суставов). *МРТ-диагностика при анкилозирующем спондилите.* Для диагностики сакро-илиита при анкилозирующем спондилите основное значение имеет выявляемый при магнитно-резонансном исследовании отек костного мозга (гиперинтенсивный сигнал на магнитно-резонансных томограммах в STIR-режиме) в прилежащих к суставу костях - «достоверный сакроилиит». Наличие только синовита крестцово-подвздошных сочленений, капсулита или эн-тезита без субхондрального отека костного мозга/остеита согласуется с диагнозом активного сакроилиита, но не является достаточным для его постановки.

На этапе установления диагноза должны быть выполнены ЭКГ и ЭхоКГ.

Важные физикальные признаки, оцениваемые при анкилозирующем спондилите: нарушения движения в поясничном отделе позвоночника в сагиттальной плоскости, выявляемые с помощью пробы Шобера (в норме не менее 5 см), объем движения во фронтальной плоскости определяют по разнице расстояния от пола до кончиков средних пальцев в положении стоя и при максимальном строгом боковом сгибании туловища в обе стороны (без сгибания в коленных суставах), которое в норме уменьшается не менее чем на 10 см.
Основными *показаниями к консультации ревматолога* являются: воспалительная боль в спине, особенно у лиц молодого, трудоспособного возраста, олигоили моноартриты, энтезиты (в первую очередь ахил-лобурсит, плантарный фасциит) в молодом возрасте, сочетание вышеперечисленных признаков с увеитом, псориазом или воспалительными заболеваниями кишечника (язвенный колит или болезнь Крона).

Таблица 10.24. Модифицированные Нью-Йоркские критерии анкилозирующего спондилита

Клинические критерии	Боли и скованность в нижней части спины, длительностью не менее 3 мес, уменьшающиеся после физических упражнений и не стихающие в покое. Ограничение движений в поясничном отделе позвоночника в сагиттальной и фронтальной плоскостях. Уменьшение дыхательной экскурсии грудной клетки в сравнении с нормальными значениями (для пола и возраста)
Критерии по визуализирующим методам	Сакроилиит двусторонний (II-IV стадия по Келлгрену) или односторонний (III-IV по Келлгрену)
Диагностическое правило	Диагноз достоверного анкилозирующего спондилита устанавливается при наличии рентгенологического признака в сочетании с любым клиническим признаком. Чувствительность критериев составляет 83%, специфичность - 98%

Дифференциальная диагностика

Заболевание необходимо дифференцировать с идиопатическим диффузным гиперостозом скелета, болезнью Педжета, инфекционным спондилитом (туберкулез, бруцеллез), спондилодисцитом, с изменениями позвоночника при гипопаратирео-зе, аксиальной остеомаляции, системном остеопорозе, флюорозе, врожденном или приобретенном кифосколиозе.

Лечение (немедикаментозное, медикаментозное)

Оптимальная терапия анкилозирующе-го спондилита базируется на комбинации нефармакологических и фармакологических методов.

Среди нефармакологических методов лечения анкилозирующего спондилита следует рекомендовать регулярные физические упражнения (лечебная физкультура) постоянно.

Лекарственными препаратами, применяемыми для лечения анкилозирующего спондилита, с доказанной эффективностью являются НПВП, а также некоторые группы ГИБП.

Имеются основные положения, которые учитываются при назначении НПВП при анкилозирующем спондилите:

1. анкилозирующий спондилит - единственное ревматическое заболевание, при котором длительный прием НПВП патогенетически обоснован, высокоэффективен и не имеет альтернативы, кроме лечения иФНОα;

2. НПВП являются препаратами первой линии у больных анкилозирующим спондилитом;

3. НПВП должны быть назначены больному анкилозирующим спондилитом сразу после установления диагноза, независимо от стадии заболевания;
4. у пациентов с персистирующей активностью анкилозирующего спондилита терапия НПВП должна быть длительной;

5. непрерывный прием НПВП замедляет прогрессирование болезни, в то время как прием «по требованию», т.е. при болях, на прогрессирование практически не влияет;

6. при назначении НПВП необходимо учитывать кардиоваскулярный риск, наличие желудочно-кишечных заболеваний и заболеваний почек. Анальгетики, такие как парацетамол и трамадол, могут быть использованы в качестве дополнительного краткосрочного симптоматического лечения.

ГК можно применять для локального периартикулярного и внутрисуставного введения.

Эффективность миорелаксантов, бисфосфонатов при анкилозирующем спондилите не доказана, поэтому они не могут быть рекомендованы к применению.

Традиционные болезнь-модифицирую-щие синтетические препараты (сульфа-салазин, метотрексат и др.) при анкило-зирующем спондилите не доказали своей эффективности и в настоящее время не назначаются.

Терапия ГИБП должна быть назначена/ начата больному при персистирующей высокой активности анкилозирующего спондилита, сохраняющейся несмотря на стандартную терапию НПВП. Также ГИБП могут быть назначены пациентам и с низкой активностью заболевания, но при наличии у них факторов неблагоприятного прогноза (рецидивирующий/хронический передний увеит, быстро прогрессирующий коксит).

В настоящее время для лечения анки-лозирующего спондилита зарегистрировано пять ГИБП, блокирующих ФНОα (иФНОα). Четыре из них представляют собой моноклональные АТ (инфликсимаб, адалимумаб, голимумаб, цертолизумаба пэгол) и один - растворимый рецептор ФНОα (этанерцепт). Эффективность всех разрешенных иФНОα практически одинакова в отношении основных клинических проявлений анкилозирующего спондилита, таких как боль, скованность, периферические артриты и энтезиты.
При потере эффективности одного из иФНОα *(вторичная неэффективность)* рекомендовано назначать другой иФНОα или ингибиторы ИЛ-17, например, секу-кинумаб.

Лечение ГИБП противопоказано при наличии активного инфекционного процесса, тяжелого нарушения функции печени и почек, застойной СН, при злокачественных новообразованиях.

Таблица 10.25. Классификация генно-инженерных биологических препаратов, применяемых в терапии анкилозирующего спондилита

Препарат из группы ФНОα	Характеристика
Инфликсимаб	Химерное моноклональное АТ к ФНОα, состоящее на 75% из человеческого белка и на 25% из мышиного белка
Адалимумаб	Белок с полностью человеческой структурой
Голимумаб	Моноклональное АТ к ФНОα, полностью состоящее из человеческого белка
Цертолизумаба пэгол	Fab-фрагмент АТ к ФНОα, соединенный с полиэтиленгликолем
Этанерцепт	Растворимый рецептор к ФНОα, представляющий собой димерный комбинированный белок, состоящий из растворимого человеческого р75, соединенного с Fc-фрагментом человеческого IgG1
Секукинумаб	Человеческое АТ (IgG1), которое селективно связывается и нейтрализует провоспалительный цитокин - ИЛ-17А

Осложнения и побочные эффекты

Основными осложнениями анкилози-рующего спондилита являются: амилоидоз, остеопороз, НР сердца, развитие аортита с поражением аортального порока сердца, а также перелом синдесмо-фитов, подвывих атланто-аксиального сустава, анкилоз височно-нижнечелюст-ных суставов, шейно-грудной кифоз, значимое нарушение функции тазобедренных суставов, требующих протезирования, контрактура периферического сустава.

Для контроля безопасности терапии и активности заболевания необходимо проводить динамический осмотр больных, общий анализ мочи, клинический анализ крови и биохимический анализ крови сначала через 2 нед после назначенной терапии, далее не реже 1 раза в 3 мес.

Перед назначением любого иФНОα пациенту показано проведение двойного скрининга на туберкулезную инфекцию - внутрикожная проба (проба Манту или диаскин-тест) и рентгенография органов грудной клетки. Альтернативным и современным методом диагностики туберкулезной инфекции является определение T-spot TB. В дальнейшем на фоне проводимой терапии препаратами из группы иФНОα пациенту показано динамическое обследование каждые 6 мес для оценки симптомов и признаков туберкулеза.

Основными показаниями для госпитализации пациента с анкилозирующим спондилитом являются:

■ подтверждение диагноза и оценка прогноза;

■ подбор терапии при некупирующемся в амбулаторных условиях обострении анкилозирующего спондилита;

■ развитие осложнений;

■ хирургическое лечение.

Литература

1. Клинические рекомендации. Ревматология / Под ред. Е.Л. Насонова. М., 2018.

2. Смирнов А.В. Рентгенологическая диагностика анкилозирующего спондилита (болезни Бехтерева). М.: ИМА-Пресс, 2013. 111 с.

3. Regel A., Sepriano A., Baraliakos X., et al. Efficacy and safety of non-pharmacological and non-biological pharmacological treatment: a systematic literature review informing the 2016 update of the ASAS/EULAR recommendations for the management of axial spondyloarthritis // RMD Open. 2017 Jan 27. Vol. 3, N 1. e000397. doi: 10.1136/ rmdopen-2016-000397. eCollection 2017.

4. van der Heijde D., Ramiro S., et al. 2016 update of the ASAS-EULAR management recommendations for axial spondyloarthri-tis // Ann Rheum Dis. 2017 Jun. Vol. 76, N 6. P. 978-991. doi: 10.1136/annrheumdis-2016-210770.

Реактивный артрит

Реактивный артрит (РеА) - заболевание, характеризующееся асептическим воспалением синовиальных оболочек, сухожилий и фасций, развивающееся у части пациентов после перенесенной мочеполовой, кишечной или другой инфекции и относящееся к семейству серо-негативных спондилоартропатий.

Эпидемиология

Истинную распространенность и заболеваемость оценить трудно, поскольку отсутствуют доказательные критерии диагностики и классификации. По разрозненным данным, частота встречаемости составляет приблизительно 3,5-5 случаев на 100 тыс. населения. РеА развивается в 1-3% случаев после перенесенного неспецифического уретрита и в 1-4% случаев - после кишечной инфекции. В случае носительства антигена гистосовместимости HLA-B27 частота увеличивается до 20-25%, а при сопутствующей ВИЧ-инфекции может достигать 70% и выше. *Эпидемические* случаи РеА сопровождают вспышки кишечных инфекций в 3-29% случаев (в зависимости от типа возбудителя) с заболеваемостью 0,6-3,1 случаев на 100 тыс. населения в год. *Эндемические* случаи встречаются чаще, ассоциированы как с географической сегрегацией более чем 40 подтипов антигена HLA-B27, так и распространенностью хламидийной инфекции. Суммарная заболеваемость всеми формами РеА в Европе приближается к 10 случаям на 100 тыс. населения в год. Пик начала заболевания приходится на третью декаду жизни, а максимальное число заболевших находятся в возрастной группе от 20 до 40 лет. Гендерные различия отмечены исключительно для мочеполовых форм РеА с преобладанием лиц мужского пола в 5-10 раз, обусловленным, вероятно, возможностью длительной персистенции возбудителя в предстательной железе. В соответствии с преобладанием антигена HLA-B27 лица европеоидной расы болеют РеА значительно чаще. РеА у лиц негроидной расы, как правило, не ассоциируется с носительством антигена HLA-B27.

Этиология и патогенез

Инфекционные агенты. РеА возникает в ответ на инфицирование организма грамотрицательными, облигатными или факультативными внутриклеточными возбудителями, неполный перечень которых представлен ниже.

- *Chlamydia trachomatis*/*Chlamydia pneumoniae.*
- *Ureaplasma urealyticum.*
- *Lymphogranuloma venereum* (L2 серо-тип).
- *Neisseria gonorrhoeae.*
- *Shigella flexneri.*
- *Salmonella enterica* (серовары *Typhi-murium, Enteritidis* и *Hadar).*

■ *Mycoplasma pneumoniae.*

■ *Cyclospora.*

■ *Yersinia enterocolitica* и *Yersinia pseudotuberculosis.*

■ *Campylobacter jejuni* и *Campylobacter coli.*

■ *Clostridium difficile.*

■ β-Гемолитический и зеленящий стрептококки.

■ *Mycobacterium tuberculosis* (артрит Понсе).

Среди возбудителей мочеполовых форм ведущую роль отводят хламидиям, инфицирование которыми часто проходит незамеченным и бессимптомным. Кишечные формы РеА представлены в 90-95% случаев семейством *Campylobacter.* В случае начала РеА после носоглоточной инфекции (как правило, тонзиллита) вероятными возбудителями являются стрептококки группы А.

Генетические факторы. Носительство антигена HLA-B27 увеличивает риск развития РеА в 50 раз и отмечается приблизительно у 75% заболевших лиц. Наличие антигена, а также наследственный анамнез РеА обусловливают более тяжелое и продолжительное течение заболевания. Роль HLA-B27 в генезе РеА описывается в ряде теорий.

■ Сходство участков молекулы HLA-B27 и патогенов (теория молекулярной мимикрии).

■ Роль молекулы HLA-B27 в качестве мишени для определенных возбудителей (рецепторная теория).

■ «Поломки» в молекуле HLA-B27, индуцирующие чрезмерный цитотоксический ответ (теория дефекта).

В той или иной степени различные возбудители при посредничестве антигена

HLA-B27 индуцируют и поддерживают аутоиммунный процесс в подгруппе Th-2-хелперов, сопровождающийся активацией иммуноглобулиноподобных рецепторов на поверхности естественных киллеров (KIR-рецепторов), Toll-рецепторов, трансформирующего фактора роста (TGF-β), провоспалительных и других цитокинов. В поддержании процесса существенную роль играет персистенция в синовиальной жидкости и оболочке ДНК фрагментов возбудителей (преимущественно хламидий). Возникновение дисбаланса в системе Т-клеток (CD8+/CD4+) наиболее выражено при ВИЧ-инфекции, что обусловливает тяжелое течение РеА в данной ситуации. Во многом это объясняет развитие РеА в ряде случаев у больных анкилозирую-щим спондилитом и/или болезнью Крона на фоне лечения адалимумабом и лефлу-номидом.

Дополнительными факторами риска развития РеА являются продолжительность диареи и выраженность потери массы тела при кишечных инфекциях.

Классификация

РеА подразделяют на мочеполовой (урогенитальный, венерический), кишечный (энтерический, диарейный) и вызванный другими инфекциями. Классическая триада Рейтера при РеА представлена неинфекционным уретритом, артритом и конъюнктивитом. Все компоненты триады отмечаются лишь у 30% пациентов с чувствительностью 50,6% и специфичностью 98,9%. У остальных пациентов заболевание представлено набором симптомов вовлечения различных органов и систем (неполный РеА). Некоторые авторы добавляют поражения кожи и слизистых

(кератодермия, циркулярный баланит) в качестве четвертого компонента (так называемый «полный» РеА). Продолжительность первого эпизода РеА (острый РеА) составляет 4-6 мес с последующим полным выздоровлением большинства пациентов. Однако в последующем у 50% лиц могут отмечаться единичные эпизоды артрита без остаточных функциональных нарушений. Затяжное течение заболевания длится от 6 до 12 мес. У 17% пациентов РеА имеет хроническое рецидивирующее течение (более 1 года) с деструктивным артритом суставов нижних конечностей и/или тяжелым сакроилиитом. При наличии у пациентов носительства HLA-B27, псориаза, семейных случаев коллагенозов высока вероятность трансформации РеА в анкилозирующий спондилит, доходящая до 23% случаев в течение 15 лет.

Клиническая картина

РеА обычно развивается спустя 2-4 нед после перенесенной мочеполовой или кишечной инфекции. У 10% пациентов симптомы предшествующей инфекции выявить не удается.

В большинстве случаев первыми проявлениями заболевания являются конъюнктивит и/или уретрит. Причиной обращения к врачу является острое возникновение артрита, сопровождающееся неспецифическими симптомами интоксикации (общая слабость и недомогание, субфебрилитет, боли в мышцах).

Детальный расспрос пациента позволяет выявить следующие *жалобы.*

■ Боли, припухлость и ограничение движения в суставах нижних конечностей (олигоартрит). Боли в пятке типичны для поражения ахиллова сухожилия. В 50% случаев отмечаются боли в нижнем отделе спины.

■ Рези и боли при мочеиспускании, сопровождающиеся частыми позывами и выделениями из уретры. Несмотря на стертый и малосимптомный характер указанных симптомов, они выявляются у 90% пациентов. Принято считать, что 0,5-1% уретритов приводят в последующем к развитию РеА. Как правило, уретрит развивается спустя 1-2 нед после полового контакта. Нередки случаи микст-инфекции хламидийного и гонококкового уретрита, по поводу которых на амбулаторном этапе назначается антибактериальная терапия. В этой связи возникновение артрита спустя 1-2 нед после успешного лечения уретрита является «своеобразным» диагностическим критерием РеА.

■ Покраснение, жжение в глазах со слезотечением, светобоязнью, болью и снижением остроты зрения (в редких случаях). У ВИЧ-инфицированных пациентов заболевание дебютирует с появления обильной псориазоподобной сыпи с вовлечением кожи сгибательных поверхностей, черепа, подошв и ладоней.

Спектр *объективных признаков* представлен ниже.

■ Скелетно-мышечная система: асимметричный олигоартрит, поражающий опорные суставы нижних конечностей (коленные и голеностопные), сосиско-образные пальцы (дактилит). Энтезо-патия (воспаление мест прикрепления сухожилий и связок к кости) является характерным проявлением РеА. Наиболее часто поражается ахиллово сухожилие, другие зоны представлены подошвенной фасцией (прикрепление к пяточной кости), бугорками седалищных и большеберцовых костей, гребнями подвздошной кости и ребрами. Сакроилиит, как правило, развивается у пациентов с носительством HLA-B27. Несмотря на боли в нижнем отделе спины, ограничения подвижности позвоночника в начале заболевания не наступает.
■ Кожа и ногти: кератодермия *(kerato-derma blennorrhagica;* безболезненное ороговение кожи с высыпаниями в виде папул и бляшек чаще на подошвенной части стоп и ладонях). В ряде случаев кератодерма возникает спустя 1-2 мес после дебюта артрита. У 30-60% пациентов она сопровождается поражением слизистых полости

рта и ротоглотки. Ониходистрофия отмечается в 20-30% случаев, проявляется утолщением, продольной исчерченностью ногтевых пластинок с тенденцией к крошению, но без точечной пигментации. Сходные изменения ногтей отмечаются при псориазе и/или микотической инфекции. В редких случаях наблюдается узловатая эритема.

■ Глаза: конъюнктивит является вторым компонентом триады и отмечается у 33-100% пациентов при дебюте заболевания. При рецидивах РеА частота его возникновения резко снижается. Типично двустороннее поражение с последующим присоединением бактериальной инфекции и самопроизвольным разрешением в течение 2 нед. Поражение передней камеры глаза, передний увеит (ирит, иридоциклит, циклит) - второе по частоте глазное проявление РеА (12-50%), отмечается у пациентов с носительством HLA-B27 и сакроили-итом. Клинически проявляется болью, нарушением зрения и выраженным экссудативным компонентом с развитием гипопиона в последующем, что служит показанием для офтальмологического вмешательства. Рецидивирующий характер иридоциклита приводит к дистрофическим изменениям и формированию синехий, служащих основой для развития глаукомы и катаракты в последующем (поздние осложнения РеА).

■ Мочеполовая система: отек, покраснение наружного отверстия и слизистые выделения из уретры, циркулярный баланит, простатит, вульвовагинит, цервицит, цистит, сальпингоофорит, пиелонефрит, бартолинит.

■ ЖКТ: умеренные боли в животе, диарея, признаки воспалительных заболеваний кишечника по данным колоноскопии.
■ Другие системы: кардиальные проявления (аортит, аортальная регургитация, преходящие нарушения проводимости, миокардит, перикардит), почечные (ПУ, микрогематурия, отложения амилоида, IgA-нефропатия).

Диагностика

Диагноз РеА является клиническим, основан на результатах сбора жалоб, исследования анамнеза и оценки объективных данных. Для его верификации требуется высокая клиническая настороженность специалистов. *Специфические лабораторные или инструментальные тесты для РеА отсутствуют.* Комплекс проводимых исследований направлен на определение выраженности поражения отдельных органов и систем, а также на дифференциальную диагностику с другими заболеваниями.

Обязательные исследования.

■ Мазки из уретры (мужчины) и цервикального канала (женщины) с микроскопией по Граму - диагностическим является наличие 5 и более полиморф-ноядерных лейкоцитов в поле зрения (исследование более 5 полей).

■ Клинический анализ мочи с микроскопией осадка - диагностическим является наличие 10 и более полиморфноядерных лейкоцитов в поле зрения (исследование более 5 полей) *первой утренней порции мочи.* Наличие выраженной лейкоцито-, эритроцито- и/или ПУ позволяет предположить первичное заболевание почек и/или мочевую инфекцию.

■ Мазки из прямой кишки при наличии серозно-гнойного отделяемого. Подтверждает наличие проктита, нередко протекающего без выраженных клинических симптомов.

■ Клинический анализ крови. Типичны умеренный лейкоцитоз до 20 г/л, тромбоцитоз (в острую фазу) и нормохромная нормоцитарная анемия хронического заболевания легкой степени.

■ Исследование маркеров ИППП, включая *C. trachomatis* (серовар L), *N. gonorrhoeae* и ВИЧ-инфекцию.

■ Показатели острой фазы воспаления - СОЭ (умеренное повышение 50-60 мм/ч) и СРБ.

■ Артроцентез и исследование синовиальной жидкости (клеточный состав, окраска по Граму, кристаллы солей, посев на биологические среды) - используется для исключения септического артрита. Для РеА типичен умеренный лейкоцитоз синовиальной жидкости (10-40 г/л) с преобладанием полиморфноядерных клеток.
■ Определение антигенов возбудителей в синовиальной оболочке и/или синовиальной жидкости требует проведения дорогостоящих и клинически малозначимых лабораторных исследований (ПЦР, амплификации ДНК, гибридизации и т.д.), в рутинной клинической практике *не показано.*

Дополнительные исследования.

■ Показатели функции печени и почек.

■ HLA-B27. Не является специфичным для РеА. Может быть полезен для дифференциальной диагностики изолированного суставного синдрома.

■ Рентгенологическое исследование пораженных суставов, позвоночника и крестцово-подвздошного сочленения.

■ УЗИ пораженных суставов и энтезисов.

■ ЭКГ.

■ Офтальмологическое исследование. *Исследования по отдельным показаниям.*

■ Посев крови.

■ Посев мочи.

■ МРТ крестцово-подвздошных сочленений.

■ Биопсия синовиальной оболочки.

■ ЭхоКГ.

■ Тесты исключения других заболеваний - антицитруллиновые АТ и РФ (РА); АТ к ДНК (СКВ); ураты плазмы (подагра); рентгенография легких и уровень АПФ сыворотки крови (саркоидоз). Консультации специалистов

1. Ревматолог - уточнение характера суставного синдрома и терапии (НПВП, ГК, цитостатики и т.д.).

2. Офтальмолог - лечение переднего увеита и профилактика поздних глазных осложнений РеА.

3. Дерматолог - описание и лечение торпидных кожных проявлений, в особенности у лиц с ВИЧ-инфекцией.

4. Уролог и гинеколог - взятие мазков, лечение сопутствующей мочеполовой инфекции.

Дифференциальная диагностика

■ Исключение *септического артрита* является первоочередной задачей перед началом лечения РеА. Для септического артрита типичны острое начало, выраженная болезненность, припухлость, покраснение суставов с ознобами и высокой лихорадкой, а также деструктивный характер артрита с начала заболевания и

наличие предполагаемого очага инфекции. Выраженный лейкоцитоз крови, острофазовые показатели, положительные результаты бактериологического анализа крови, мочи и/или синовиальной жидкости подтверждают диагноз.

■ Дифференциальная диагностика *других спондилоартропатий* носит в основном академический интерес, поскольку представители группы имеют много общих клинических признаков, требующих динамического наблюдения за пациентами с целью нозологической верификации

Лечение

Немедикаментозное лечение

Показаны покой, разгрузочное положение и холод для пораженных суставов. Фиксация и иммобилизация не показаны. Лечебная физкультура и физиотерапия назначаются по индивидуальному режиму с целью восстановления функциональной активности, уменьшения воспаления в суставе и предотвращения атрофии сопредельных мышц. Специальная диета не показана.

Медикаментозное лечение

В настоящее время отсутствуют качественные рандомизированные исследования, посвященные лекарственной терапии РеА. Представленные данные отражают во многом опыт применения препаратов при других спондилоартропатиях.

1. Терапия первой линии направлена на уменьшение выраженности симптомов заболевания, проводится амбулаторно с учетом возможности полного выздоровления у 65-70% пациентов.

- НПВП являются основным компонентом лечения. Данные о превосходстве в эффективности или безопасности какого-либо представителя класса в лечении РеА отсутствуют. В качестве стартовой терапии, как правило, используют индометацин (максимальный противовоспалительный эффект) или напроксен (наиболее благоприятный сердечно-сосудистый профиль) в среднесуточной дозе. Выбор ЦОГ-селективности основан на наличии в анамнезе кардиальных событий, эрозивно-язвенных поражений ЖКТ и исходной СКФ почек. Продолжительность терапии, по данным разрозненных исследований, составляет в среднем около 3 мес с постепенным снижением дозы препарата. Добавление ИПП снижает риск гастротоксичности неселективных НПВП.

- Внутрисуставное введение ГК. Используется, как правило, под рентгенологическим контролем для снижения выраженности воспаления в коленных суставах и крестцово-подвздошных сочленениях.

- АМП. *Используются исключительно для мочеполовой формы РеА,* при доказанности персистенции инфекции, как правило, хламидийного генеза. Доказано, что стандартный (7-10-дневный) курс антибактериальной терапии уретрита, преимущественно тетрациклинами и макролидами, достаточен для нивелирования дизурических явлений и снижения риска реактивации хронического РеА. В то же время он не влияет на продолжительность и исходы текущего артрита. Для этих целей длительность терапии антибактериальными препаратами (по данным разных авторов) должна составлять не менее 3 мес. Среди препаратов наиболее часто в литературе встречаются лимциклин[р], доксициклин, азитромицин и ципрофлоксацин, используемые в среднесуточных дозах. Принято считать, что в данном случае ЛС проявляют как антимикробную, так и свою антиколлагенолитическую активность. В ряде работ добавление к указанным препаратам рифампицина на весь период лечения способствовало полной эрадикации хламидий (по данным ПЦР), снижению активности суставного синдрома и уменьшению выраженности болей в спине

в течение 3 мес терапии. 2. Терапия второй линии проводится при неэффективности предыдущей с 3-го месяца заболевания у пациентов с затяжным и хроническим течением РеА. Начало 2-го этапа проводится в стационаре. Показаниями для госпитализации являются неэффективность амбулаторного лечения, непереносимость пероральных препаратов, невозможность самообслуживания вследствие выраженного болевого синдрома, а также отягощение коморбидного фона. Продолжительность терапии варьирует от 3 мес и более в зависимости от динамики симптомов и развития осложнений лечения.
- Системная терапия ГК. Существует в нескольких вариациях: 7-10-дневный пероральный курс 10-30 мг преднизолона в сутки, однократная внутримышечная инъекция метил-преднизолона в депо форме 80- 120 мг или внутривенный болюсный режим в форме пульс-терапии. Используется для подавления активности процесса. Антиостеопорети-ческая профилактика в данном случае должна быть начата как можно раньше.

- Сульфасалазин. Используется при наличии признаков эрозивного поражения суставов. Снижает выраженность и продолжительность суставного синдрома, но не влияет в конечном счете на выздоровление. Доза препарата постепенно повышается до 2 г/сут.

- Метотрексат. Препарат может быть использован с начала заболевания в случае эрозивного поражения суставов. Привычная доза составляет 7,5-15 мг перорально 1 раз в неделю с приемом в последующий день 5-15 мг фолиевой кислоты. При упорном течении артрита недельная доза метотрексата может быть увеличена до 25 мг.

- Азатиоприн. Используется по тем же показаниям, что и метотрексат в дозе 1-4/мг/кг массы тела.

- Соли золота и Д-пеницилламин в настоящее время для лечения РеА не используются.

- Биологические агенты. Антагонисты ФНОα, такие как инфликсимаб, этанерцепт и адалимумаб, доказали свою эффективность в лечении РА, анкилозирующего спондилита, ПсА и других спондилоартропатий. Опыт использования указанных агентов в лечении РеА минимален. Основным препятствием является возможность реактивации хронических заболеваний и, соответственно, рецидива РеА.

- Консервативная синовэктомия с использованием иттрия-90, осмиевой кислоты, самария-153 или рения-186 показала краткосрочную эффективность в лечении хронического моноартикулярного синовита. Преимуществ перед внутрисуставным введением ГК не получено.
- Плановое хирургическое вмешательство в виде синовэктомии и артропластики проводится крайне редко.

3. Лечение других состояний.

- Поражение кожи и слизистых. Используются топические ГК, керато-литики (10% салициловая кислота), препараты витамина D_3 (кальцитри-ол), ретиноиды (ацитретин). К сожалению, кальцитриол и ацитретин в форме мазей или кремов в нашей стране не зарегистрированы.

- Хронический болевой синдром. Психотерапия и низкие дозы амитриптилина (10-25 мг на ночь).

- Поражения глаз. За исключением банального конъюнктивита, другие поражения глаз подлежат лечению офтальмологом.

- Беременность и кормление грудью. Следует избегать по возможности назначения любых лекарственных препаратов, поскольку их безопасность для матери и плода не доказана. Лечение инфекций проводится по соответствующим алгоритмам для беременных.

Неотложные состояния

Связаны с поражением глаз и требуют неотложного офтальмологического пособия.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Как правило, возникают на второй линии терапии. Требуют ежемесячного контроля клинического анализа крови, функциональных показателей печени и почек. Для своевременного назначения антиостеопоретических препаратов показано проведение денситометрии ежегодно. Длительная антибактериальная терапия сопряжена с развитием дисбактериоза и/или псевдомембранозного колита, что диктует необходимость своевременного назначения пробиотиков по существующим показаниям.

Литература

1. Казакова Т.В., Рашид М.А., Шостак Н.А., Карпова Н.Ю. Реактивный артрит: клиника, диагностика и лечение // Лечебное дело. 2010. № 1. С. 11-23.

2. Carlin E.M., Ziza J.M., Keat A., Janier M. 2014 European Guideline on the management of sexually acquired reactive arthritis // Int J STD AIDS. 2014. Vol. 25. P. 901.

3. Garcia Ferrer H.R., Azan A., Iraheta I. et al. Potential risk factors for reactive arthritis and persistence of symptoms at 2 years: a case-control study with longitudinal follow-up // Clin Rheumatol. 2018. Vol. 37. P. 415.

4. Lahu A., Backa T., Ismaili J. et al. Modes of presentation of reactive arthritis based on the affected joints // Med Arch. 2015. Vol. 69. P. 42.

5. Lozada C.J.,Carpintero M.F., Schwartz R.A., Diamond H.S. Reactive Arthritis // Med-scape. 2018. https://emedicine.medscape. com/article/331347-overview

Псориатический артрит

Псориатический артрит (ПсА) - хроническое воспалительное заболевание суставов, энтезисов и позвоночника, ассоциированное с псориазом.

Коды МКБ-10.

- M07* Псориатические и энтеропатические артропа-тии.
- M07.0* Дистальная межфаланговая псориатическая артропатия (L40.5+).
- M07.2* Псориатический спондилит (L40.5+).
- M07.3* Другие псориатические артропатии (L40.5+).

Эпидемиология

ПсА диагностируют у 6,25-48% больных кожным псориазом. Заболеваемость ПсА в разных странах составляет 3-8/100 тыс., распространенность - 0,001-1,5%.

В 2013 г. общая заболеваемость ПсА среди населения Российской Федерации достигала 12,4 на 100 тыс., а показатель впервые выявленных случаев - 2,0 на 100 тыс.

Этиология

Этиология ПсА не известна, первичная профилактика не разработана.

Считается, что ПсА возникает в результате взаимодействий между генетическими, иммунологическими факторами и факторами внешней среды.

Клинические варианты

1. Артрит дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп.

2. Асимметричный моно/олигоартрит.

3. Мутилирующий артрит.

4. Симметричный полиартрит.

5. Псориатический спондилит.

Клиническая картина

Основные клинические проявления ПсА включают (табл. 10.27):

■ периферический артрит;

■ дактилит;

■ спондилит;

■ энтезит;

■ псориатическое поражение кожи различной локализации.

Таблица 10.26. Клинические особенности различных вариантов псориатического артрита

Вариант ПсА	Особенности
Артрит дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп	Редко бывает изолированным, чаще сочетается с поражением других суставов
Асимметричный моно/олигоартрит (70% случаев)	Встречается у большинства больных ПсА. *Обычно:* коленные, лучезапястные, локтевые, голеностопные суставы, межфаланговые суставы кистей и стоп, но не >4 суставов
Мутилирующий артрит - редкая форма (5%) (остеолиз суставных поверхностей с развитием укорочения пальцев кистей и/или стоп)	Характерно: тяжелый распространенный деструктивный артрит дистальных отделов конечностей, остеолиз, деформация и укорочение пальцев, чаще у больных с тяжелыми кожными проявлениями псориаза. *!Локальный остеолиз может развиться при всех вариантах ПсА*
Симметричный ревматоидоподобный полиартрит (~15-20% случаев)	Характеризуется поражением парных областей плюснефаланговых суставов и проксимальных межфаланговых суставов пальцев кистей. *Характерно:* беспорядочная деформация суставов, при этом длинные оси пальцев направлены в разные стороны; часто поражение 5 и >суставов
Псориатический спондилит изолированный (2-4% случаев) или в сочетании с периферическим артритом	Воспалительное поражение позвоночника. Часто сочетается с периферическим артритом

Периферический артрит проявляется болью, припухлостью, ограничением подвижности суставов. Начало артрита острое или постепенное, без утренней скованности, вовлечение новых суставов происходит асимметрично. В течение долгого времени артрит одного или нескольких суставов:

■ межфаланговые дистальные и плюснефаланговые суставы кистей и стоп;

■ височно-нижнечелюстные;

■ лучезапястные суставы;

■ голеностопные;

■ локтевые;

■ коленные.

Дактилит - сочетание поражения сухожилий сгибателей и/или разгибателей пальцев и артрита межфаланговых суставов. Дактилит ассоциируется с развитием эрозий суставов.

Энтезит - боль и припухлость в точках энтезов. Энтезиты выявляются в 50-60% случаев.

Спондилит - воспалительное поражение позвоночника, часто сочетается с периферическим артритом, изолированный спондилит встречается редко (до 4%). В $^{1}/_{4}$ случаев сакроилиит протекает бессимптомно. Поражение позвоночника при ПсА может наблюдаться при любой клинической форме заболевания.

Такие клинические проявления, как лихорадка, энтезопатии, остеолизис, деструктивные изменения в суставах, связывают с высокой концентрацией ФНОα.

Псориаз кожи и ногтей.

Псориатическое поражение кожи может быть распространенным или ограниченным, у некоторых больных наблюдается псориатическая эритродермия.

Псориаз ногтей может быть единственным проявлением болезни. Характеризуется: точечными вдавлениями, онихо-лизисом, подногтевыми геморрагиями, подногтевым гиперкератозом.

Основная локализация псориатических бляшек:

■ волосистая часть головы;

■ разгибательные поверхности локтевых и коленных суставов;
■ область пупка;

■ подмышечные области;

■ межъягодичная складка.

Факторы неблагоприятного прогноза ПсА:

■ полиартрит;

■ эрозии суставов;

■ потребность в активном лечении при первом визите к врачу;

■ предшествующий прием ГК;

■ увеличение СОЭ/СРБ.

Таблица 10.27. Характеристика клинических проявлений псориатического артрита

Характеристика клинических проявлений ПсА			
Артрит	Дактилит	Энтезит - локализация	Спондилит
• Боль, припухлость и ограничение подвижности.	• Выраженная боль. • Равномерная припухлость всего пальца с цианотично-багро-вым окрашиванием.	• Места прикреплений ахилловых сухожилий и подошвенного апоневроза к пяточной	• Воспалительная боль в любом отделе позвоночника, чаще в шейном и поясничном. • Скованность.

• Артрит дистальных межфаланговых суставов кистей и стоп. • «Редискообразная» деформация. • Осевой артрит (одновременное повреждение трех суставов одного пальца). • Дактилит	• Плотный отек всего пальца. • Болевое ограничение сгибания. • «Сосискообразная» деформация пальца. • Теносиновит - редко	кости (типичная локализация). • Верхний край надколенника. • Края (крылья) подвздошных костей. • Трохантеры. • Латеральный над-мыщелок плечевой кости. • Медиальный мыщелок бедренной кости	• Торакалгия, усиливающаяся при дыхании. • Ограничение подвижности в позвоночнике

Диагностические критерии

Диагноз ПсА устанавливается на основании критериев CASPAR (ClASsification criteria for Psoriatic ARthritis, 2006): наличие признаков воспалительного заболевания суставов (артрит, спондилит или энтезит) + 3 балла из следующих 5 категорий (табл. 10.28).

Таблица 10.28. Критерии CASPAR (ClASsification criteria for Psoriatic ARthritis, 2006)

1. Псориаз:	Баллы
псориаз в момент осмотра;	2
псориаз в анамнезе;	1
семейный анамнез псориаза	1
2. Псориатическая дистрофия ногтей: точечные вдавления, онихолизис, гиперкератоз	1
3. Отрицательный РФ (кроме метода латекс-теста)	1
4. Дактилит:	
припухлость всего пальца в момент осмотра;	1
дактилит в анамнезе	1
5. Рентгенологические признаки внесуставной костной пролиферации по типу краевых разрастаний (кроме остеофитов) на рентгенограммах кистей и стоп	1

Диагностика

Лабораторная диагностика

Специфических лабораторных тестов при ПсА нет.

Острофазовые показатели у 50% пациентов остаются в пределах нормы, в то же время достаточно часто наблюдается диссоциация между выраженностью клинических проявлений артрита и низкой лабораторной активностью.

У $^{1}/_{3}$ пациентов выявляют HLA-B27 (чаще при вовлечении позвоночника).

Анализ синовиальной жидкости не дает специфических результатов, иногда выявляют высокий цитоз.

РФ и АЦЦП в крови пациентов определяются редко (5-7% пациентов) и обычно в низких титрах.

Инструментальная диагностика

1. Один раз в год - рентгенографическое исследование кистей, стоп, таза (в прямой проекции) и переходного отдела позвоночника (нижнегрудного с захватом поясничного в боковой проекции).

Характерные рентгенологические изменения при ПсА:

■ сужение суставной щели;

■ костная ремодуляция (резорбция концевых фаланг, крупные эксцентрические эрозии, остеолиз - деформация «карандаш в стакане») и пролиферации (краевые костные разрастания, периоститы, энтезофиты и костные анкилозы);
■ асимметричный двусторонний/односторонний сакроилиит;

■ паравертебральные оссификаты и краевые синдесмофиты.

2. МРТ (ранняя диагностика остеита в области илеосакральных сочленений в STIR-режиме или T1 с подавлением жира).

3. УЗИ с энергетическим допплеровским картированием.

4. Сцинтиграфия скелета.

Скрининг и ранняя диагностика

Скрининг проводится с помощью опросника (mPEST), выявления суставных жалоб, клинических и рентгенологических данных поражения суставов, позвоночника, энтезисов. Результат PEST >3 позволяет предположить наличие у больного ПсА.

Оценка активности ПсА и ответа на терапию

Для определения *активности* ПсА используют индексы DAS28, DAPSA, BASDAI, HAQ.

Индекс DAPSA (Disease Activity Index for PsA - DAPSA) суммирует общую оценку активности заболевания пациентом (ВАШ, см), оценку пациентом интенсивности боли в суставах (ВАШ, см), число болезненных суставов (из 68) и воспаленных суставов (из 66) и уровень СРБ (мг/дл).

■ О ремиссии заболевания свидетельствует значение DAPSA <4.

■ Низкая активность заболевания - DAPSA >4-14.

■ Средняя степень активности - DAPSA >14-28.

■ Высокая степень активности - DAPSA >28.

Индекс DAS28 (Disease Activity Score) рассчитывается по формуле:

DAS28 = 0,56 × (√ЧБС) + 0,28 × (√ЧПС) + 0,70 × ln (СОЭ или СРБ) + 0,014 × (ОЗП),

где ЧБС - число болезненных суставов из 28; ЧПС - число припухших суставов из 28; СОЭ - скорость оседания эритроцитов; СРБ - С-реактивный белок; ОЗП - общая оценка заболевания пациентом, измеренная с помощью ВАШ, мм.

Пороговые значения DAS28 для определения активности ПсА:

■ высокая активность - DAS >5,1;

■ умеренная - DAS >3,2 ≤5,1;

■ низкая - DAS ≤3,2.

Активность псориатического спондилита определяют по изменению индекса активности BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index) - самоопросник из 6 вопросов, для ответа используется числовая рейтинговая шкала от 0 («очень хорошо») до 10 («очень плохо»). Значения BASDAI <4 без нарушения функции соответствуют низкой активности псориатического спондилита; BASDAI >4 без нарушения функции и BASDAI <4 в сочетании с нарушением функции - умеренной; BASDAI >4 в сочетании с нарушением функции - соответствует высокой активности заболевания.

Оценка функционального индекса качества жизни у больных ПсА проводится с помощью индекса HAQ.

Для оценки *ответа на терапию* используют критерии PsARS, индексы DAS28-СОЭ/СРБ, BASDAI, LEI, число дактилитов.

Ответ по критериям PsARC (Psoriatic Arthritis Response Criteria) включает: улучшение 2 из следующих 4 показателей, один из которых ЧБС или ЧПС (улучшение должно быть >30%): ЧБС (из 68), ЧПС (из 66), общая оценка активности ПсА врачом по шкале Likert, общая оценка активности ПсА больным по шкале Likert.

Критерии ответа на терапию по индексу DAS28.

1. Нет ответа - уменьшение DAS по сравнению с исходным на ≤0,6.

2. Удовлетворительный ответ - изменение DAS между от 0,6 до 1,2.

3. Хороший ответ - уменьшение DAS на >1,2.

С целью оценки влияния терапии на энтезит используют индекс LEI (Leeds Enthestis Index) в динамике путем простого суммирования уровня пальпаторной болезненности в 6 парных точках прикрепления энтезисов:

■ ахиллово сухожилие;

■ латеральный надмыщелок плечевой кости;

■ медиальный мыщелок бедренной кости. Градации: 0 - «нет боли», 1 - «боль

есть», максимально 6 баллов.

Влияние терапии на псориатический спондилит определяют по изменению индекса активности BASDAI. Свидетельством ответа на терапию считается уменьшение BASDAI на 50%.

Для оценки эффективности терапии также определяют изменение числа пальцев с дактилитом в процессе наблюдения.

Изменение функциональной активности проводится по индексу HAQ, где умеренное клиническое улучшение - 0,36 <HAQ <0,80 балла; выраженное клиническое улучшение HAQ >0,80 балла.

Эффективность терапии при псориати-ческом поражении кожи определяют на основании динамики индекса тяжести и распространенности PASI (Psoriasis Area Severity Index) и общей площади поражения кожи псориазом - BSA (Body Surface Area, %). Терапию следует считать эффективной при уменьшении PASI по сравнению с исходным значением не менее чем на 50% или уменьшение BSA.
Расчет PASI доступен в режиме онлайн на http://www.dermnetnz.org/scaly/pasi. html, обучающее видео - на сайте GRAPPA (Group for Research and Assessement of Psoriasis and Psoriatic Arthritis): http:// www.grappanetwork.org.

Оценку состояния ногтевых пластинок проводят с помощью индекса NAPSI.

Лечение

Цель терапии - достижение ремиссии или минимальной активности заболевания. Ремиссия определяется как отсутствие любых клинических симптомов ПсА: артрита, дактилита, энтезита, спондилита, внесуставных проявлений и лабораторных воспалительных изменений (DAPSA <4,0).

Минимальная активность заболевания - наличие любых 5 из 7 критериев: ЧБС (из 68) <1, ЧПС (из 66) <1, PASI <1 балла или BSA <3%, ОБП <15 мм, ОЗП <20 мм, HAQ <0,5, число воспаленных энтезов <1.

Алгоритм ведения больного псориатическим артритом

При выявлении признаков активного ПсА (наличие 1 и более припухшего и болезненного сустава, и/или 1 и более дактилита, и/или 1 и более энтезита, и/или воспалительной боли в спине) требуется незамедлительное назначение медикаментозного лечения (рис. 10.1).

Немедикаментозное лечение:

- обучение пациента;
- лечебная физкультура;
- физиолечение;
- психотерапия.

Медикаментозное лечение: НПВП, ГК, синтетические базисные противовоспалительные препараты (сБПВП), таргетные синтетические базисные противовоспалительные препараты (тсБПВП) и ГИБП с различными механизмами действия.

Терапия оценивается каждые 3-6 мес, при недостаточном эффекте схема меняется до достижения ремиссии или минимальной активности заболевания.

1. *НПВП* применяют для уменьшения симптомов артрита, спондилита, дактилита, энтезита. НПВП не задерживают образования эрозий в суставах. Монотерапия НПВП возможна только при легкой степени тяжести ПсА, на протяжении не более 3 мес. При стойком снижении активности ПсА возможно уменьшение дозы НПВП. При неэффективности терапии НПВП и внутрисуставного введения ГК необходимо назначение сБПВП.

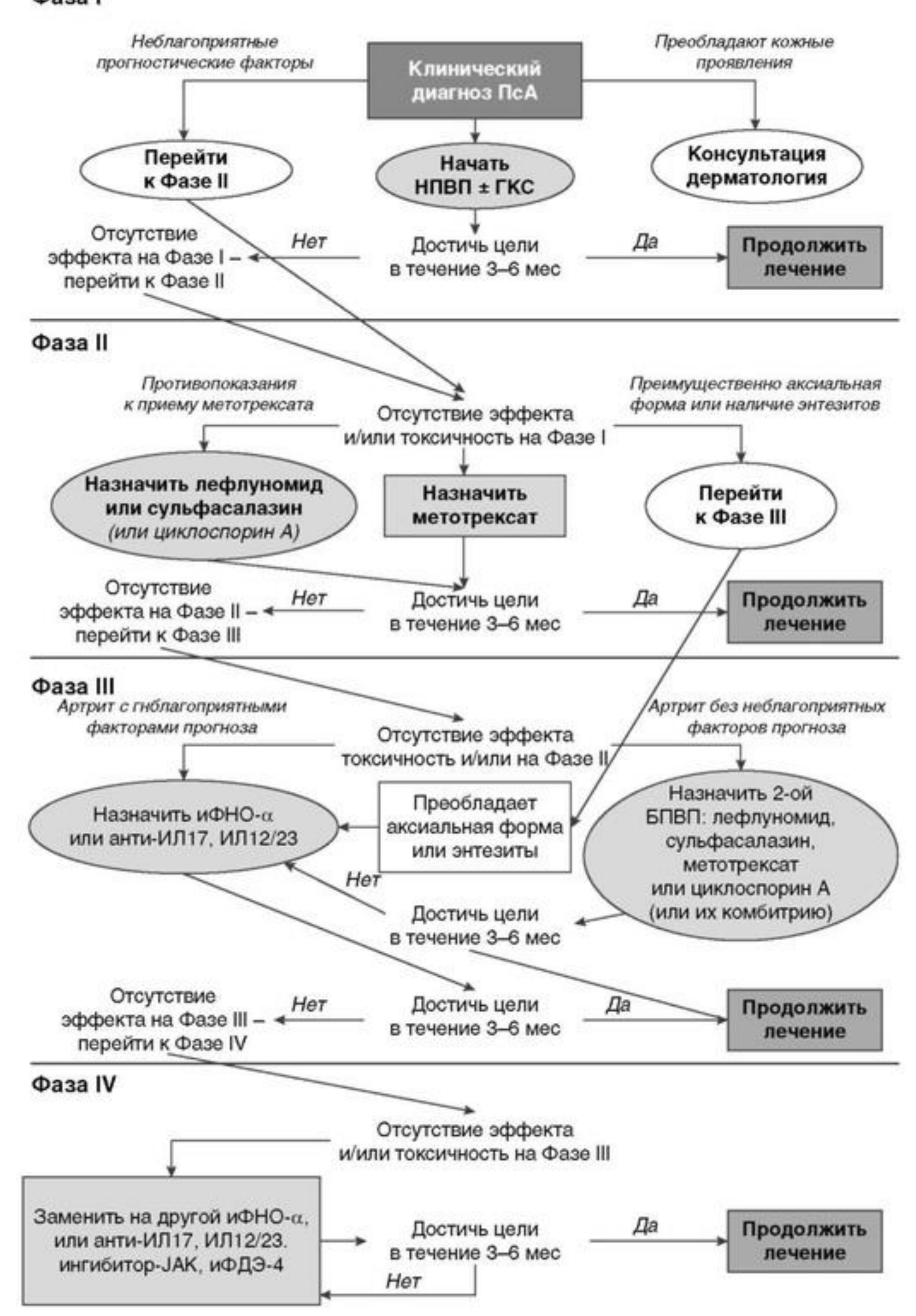


Рис. 10.1. Алгоритм лечения псориатического артрита

2. *ГК:*

■ предпочтительно использование локального введения для уменьшения симптомов артрита, дактилита, энтезита;

■ СГК применяются крайне осторожно и в наименьшей эффективной дозе *(могут вызывать обострение псориаза);*

3. *сБПВП* - наиболее эффективны на ранних стадиях ПсА:

■ метотрексат - золотой стандарт; начальная доза 10 мг/нед с возможным увеличением до 25 мг/нед; эффективен в отношении клинических проявлений артрита; *предпочтителен при вовлечении кожи;* не тормозит развитие R-ких признаков деструкции суставов.

■ После приема метотрексата обязательны прием фолиевой кислоты в дозе 5 мг в неделю, ежемесячный лабораторный контроль клинического и биохимического анализа крови (печеночные ферменты, показатели функции почек, липидный спектр, глюкоза) и общего анализа мочи;

■ лефлуномид - доза 20 мг/сут, с предшествующей нагрузочной дозой 100 мг в течение 3 дней; эффективен в отношении клинических проявлений артрита; замедляет развитие рентгенографических признаков деструкции суставов после 1 года лечения;

■ сульфасалазин - доза 2 г/сут; эффективен в отношении клинических проявлений артрита; не тормозит развитие рентгенографическихпризнаков деструкции суставов. Препарат не назначают пациентам с МКБ. Действие сульфасалазина развивается через 6-8 нед, максимальный эффект через год. Возможно увеличение дозы до 3 г/сут. Профиль токсичности низкий;

■ циклоспорин - доза 2,5-5 мг/кг/сут. При достижении эффекта - снижение дозы до полной отмены. Лечение не более 2 лет.

4. *тсБПВП* - апремиласт и тофацити-ниб:

■ апремиласт - пероральный ингибитор фосфодиэстеразы-4 (блокатор сигнальных путей). Назначается при наличии активного ПсА при невозможности достичь ремиссии или минимальной активности заболевания на фоне терапии сБПВП, у пациентов с противопоказаниями к назначению сБПВП, ГИБП, при «ускользании» эффекта ГИБП. Может быть назначен в качестве монотерапии, а также в комбинации с метотрексатом. Доза апремиласта 30 мг 2 р/день, титрование начинается с 10 мг, добавляя ежедневно по 10 мг, доводя общую дозу до 60 мг/сут. Препарат не назначается пациентам с депрессией. На фоне лечения мониторинг лабораторных показателей не обязателен. Рекомендуется однократное обследование на туберкулез до начала терапии;

■ тофацитиниб - ингибитор янус-киназ. Зарегистрирован для лечения активного ПсА у взрослых пациентов с апреля 2018 г. Показан при неадекватном ответе на один или несколько сБПВП. Препарат способен замедлять рентгенологическое прогрессирование костной деструкции. Применяется в основном в комбинации с метотрексатом. Зарегистрирована повышенная частота возникновения ОГ. До начала лечения тофацитинибом и далее каждые полгода во время лечения пациент должен проходить обследование на латентный туберкулез.

5. *ГИБП* - в Российской Федерации для лечения ПсА зарегистрированы иФНОα (инфликсимаб, адалимумаб, этанерцепт, голимумаб, цертолизумаба пэгол), а также моноклональные АТ к ИЛ-12/23 - усте-кинумаб, к ИЛ-17 - секукинумаб.

Показания к назначению ГИБП:

■ активный артрит;

■ энтезит;

■ спондилит;

■ дактилит;

■ функциональные нарушения;

■ наличие эрозий по данным рентгенологического исследования;

■ неэффективность предшествующего лечения.

Перед назначением ГИБП обязательным является скрининг на наличие серьезных инфекций, включая вирусный гепатит, ВИЧ, туберкулез, который повторяют через каждые 6 мес терапии.

Показания к назначению иФНОα:

■ отсутствие эффекта от сБПВП в адекватных дозах;

■ постоянная высокая активность заболевания (>3 болезненных и >3 припухших суставов);

■ острый дактилит;

■ генерализованная энтезопатия;

■ псориатический спондилит изолированный или в сочетании с периферическим артритом;

■ у пациентов, чей ответ на биологические препараты нельзя считать достаточно эффективным, необходимо рассмотреть переключение на другой препарат, в том числе между разными иФНОα. Инфликсимаб - селективный антагонист ФНОα, представляющий собой химерные моноклональные IgG1-антитела. Эти АТ с высокой аффинностью, авидностью и специфичностью связываются с ФНОα и этим инактивируют его провоспалительную активность. Препарат оказывает быстрый терапевтический эффект. Кроме того, инфликсимаб тормозит прогрессирование структурных костных повреждений по данным рентгенологического исследования. Инфликсимаб показан при системных проявлениях ПсА. Доза препарата 3-5 мг/кг внутривенно, по схеме: исходно, 2-я и 6-я неделя, далее каждые 8 нед.
Адалимумаб представляет собой реком-бинантное моноклональное АТ, пептидная последовательность которого идентична IgG1 человека. Адалимумаб селективно связывается с ФНОα и нейтрализует его биологические функции за счет блокады взаимодействия с поверхностными клеточными p55- и p75-рецепторами к ФНОα. Взрослым пациентам при ПсА рекомендуемая доза адалимумаба составляет 40 мг 1 раз в 2 нед подкожно, как правило, пациенты сами вводят себе препарат.

Этанерцепт представляет собой гибридную димерную белковую молекулу, состоящую из ФНО-рецептора, соединенную с Fc-фрагментом человеческого IgG1. Этанерцепт специфически связывается с ФНО и блокирует его взаимодействие с ФНО-рецепторами, находящимися на поверхности клеток. Этанерцепт улучшает функциональный статус у пациентов ПсА и снижает скорость прогрессирова-ния поражения периферических суставов по данным рентгенографии. Доза препарата составляет 25 мг подкожно 2 раза в неделю или 50 мг подкожно 1 раз в неделю.

Голимумаб является человеческим моноклональным АТ, которое предотвращает связывание ФНОα с его рецепторами, тем самым ингибируя активность цитокина. Голимумаб оказывает положительное влияние на все проявления ПсА: артрит, псориатическое поражение кожи и ногтей, дактилит, энтезит, качество жизни. Показано ингибирование развития структурных костных повреждений, а также долгосрочное сохранение достигнутого положительного эффекта терапии. Особенностями голимумаба являются его высокая аффинность к ФНОα и стабильность, что позволяет назначать препарат 1 раз в месяц подкожно в дозе 50 мг.

Цертолизумаба пэгол представляет собой соединенный с полиэтиленглико-лем Fab-фрагмент моноклонального АТ, который нейтрализует растворимый и мембрано-ассоциированный ФНОα. Цертолизумаба пэгол - это небольшая терапевтическая

молекула с уникальной структурой, отличной от других иФНОα. За счет того, что препарат накапливается преимущественно в воспаленных тканях, обеспечивается быстро наступающий и продолжительный эффект. При ПсА цертолизумаба пэгол обеспечивает быстрое и стойкое улучшение основных клинических проявлений ПсА, эффективно сдерживает развитие деструкции суставов, а также улучшает кожные изменения. Препарат назначается по схеме: 400 мг подкожно 0-2-4 нед, далее 200 мг подкожно 1 раз в 2 нед или 400 мг подкожно 1 раз в 4 нед.
Общие показания к назначению моно-клональных АТ к ИЛ12/23 и ИЛ17:

■ активный периферический артрит и неадекватный ответ на БПВП;

■ иФНОα противопоказаны/неэффективны.

Устекинумаб - представляет собой полностью человеческие моноклональные АТ класса IgG1k. Препарат блокирует сразу два ключевых регуляторных цитокина - ИЛ-12 и ИЛ-23, в результате снижается секреция провоспалительных цитокинов (ФНОα, ИЛ-17 и ИЛ-22, интерферон-γ) и останавливается каскад воспалительных реакций в коже, суставах и мягких тканях. Обладает высокими показателями эффективности, безопасности и устойчивости терапии при ПсА. Доза препарата составляет 45 мг подкожно по схеме: 0 и 4 нед, далее каждые 12 нед. У пациентов весом более 100 кг устекинумаб применяют в дозе 90 мг подкожно с той же частотой.

Показания:

■ активный периферический артрит;

■ множественные энтезиты с функциональными нарушениями;

■ острые множественные дактилиты (≥3 пальцев) с функциональными нарушениями;

■ сочетание с тяжелым псориазом. Секукинумаб представляет собой полностью человеческое моноклональное АТ, селективно блокирующее ИЛ-17А. В проведенных исследованиях секукинумаб показал свое превосходство в эффективности по сравнению с этанерцептом и устекину-мабом при благоприятном профиле безопасности. Секукинумаб вводится в дозе 150 мг подкожно по схеме: 0, 1, 2, и 3-я неделя, затем ежемесячно. У больных с предшествующей неэффективностью иФНОα, псориазом средней и тяжелой степени се-кукинумаб назначают по 300 мг в качестве начальной дозы на 0-1-2-3-й неделях подкожно, начиная с 4-й недели - ежемесячно. Для загрузочного периода требуется 5 инъекций секукинумаба 1 раз в неделю.

Необходимо помнить о первичной и вторичной неэффективности ГИБП, которая может возникнуть в любые сроки лечения. О *первичной неэффективности* говорят, когда эффект отсутствует через 3 мес терапии. Причинами могут быть генетические факторы, активность ПсА, увеличение веса пациента, курение, отсутствие сопутствующего приема БПВП. *Вторичная неэффективность* развивается у больных с предшествующим ответом на терапию, в связи с образованием нейтрализующих АТ. На фоне применения всех ГИБП, за исключением этанерцепта, есть риск образования этих АТ. Для предотвращения образования нейтрализующих АТ необходимо сочетание ГИБП и метотрексата.

В последние годы отмечен рост заболеваемости ПсА, увеличение числа пациентов с его тяжелым течением, что приводит к снижению качества жизни и быстрой ин-валидизации. Важной является как можно более ранняя диагностика ПсА, так как вовремя начатое лечение уменьшает клинические проявления заболевания и про-филактирует развитие костных деструктивных процессов.

Литература

1. Абдулганиева Д.И., Бакулев А.Л., Белоусова Е.А. и соавт. Проект междисциплинарных рекомендаций по диагностике, методам оценки степени активности, терапевтической эффективности и применению генно-инженерных биологических препаратов у пациентов с сочетанными иммуновоспалительными заболеваниями (псориаз, псориатический артрит, болезнь Крона) // Современная ревматология. 2018. Т. 12, № 3. С. 4-18.

2. Клинические рекомендации МЗ РФ. Псориатический артрит. 2016. http:// kokb45.ru/wp-content/uploads/2018/ 06/Psoriaticheskij-artrit-2.pdf

3. Коротаева Т.В., Корсакова Ю.Л., Логинова Е.Ю., Губарь Е.Е., Чамурлиева М.Н. Псориатический артрит. Клинические рекомендации по диагностике и лечению // Современная ревматология. 2018. Т. 12, № 2. С. 22-35.

4. Путеводитель врачебных назначений. Современное руководство для практикующих врачей. 2018. Т. 6.

5. Gossec L, Baraliakos X. et al. EULAR recommendations for the management of psoriatic arthritis with pharmacological therapies: 2019 update. Ann Rheum Dis. 2020 Jun; 79 (6): 700-712. Published online 2020 May 20. doi: 10.1136/annrheumdis-2020-217159

Глава 11. Профилактика патологии репродуктивной системы

Указатель описаний ЛС

Гормональные лекарственные средства

Гестагены

Дидрогестерон

Левоноргестрел

Медроксипрогестерон

Прогестерон

Дроспиренон

Левоноргестрел,

внутриматочная система

Комбинированные эстроген/ андрогенные

Прастерон + эстрадиол

Комбинированные эстроген/ гестагенные

Дидрогестерон + эстрадиол

Диеногест + эстрадиол

Левоноргестрел + эстрадиол

Медроксипрогестерон + эстрадиол

Норэтистерон + эстрадиол

Ципротерон + эстрадиол

Дроспиренон + эстрадиол

Эстрогены конъюгированные/ медроксипрогестерон

Лекарственные средства с эстрогенным, гестагенным и андрогенным эффектами

Тиболон

Эстрогены

ЭстрадиолЭстрадиола валерат Эстрогены конъюгированные Эстриол

Негормональные лекарственные средства

Фитотерапия, терапия гомеопатическими лекарственными средствами

Цимицифуга Мельброзия Рапонтицин Красный клевер

СИОЗС и СИОЗСН ЛС

(ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина)

Венлафаксин

Десвенлафаксин[р]

Пароксетин

Эсциталопрам

Циталопрам

Бисфосфонаты

Алендроновая кислота

Ибандроновая кислота

Ризедроновая кислота

Золедроновая кислота

Селективные модуляторы рецепторов эстрогена

Ралоксифен Базедоксифен[р]

Аналог паратиреоидного гормона

Терипаратид

Человеческое моноклональное антитело к RANKL

Деносумаб

Климактерий и менопауза: менопаузальная гормональная терапия

В последние годы во всех странах мира наблюдается увеличение средней продолжительности жизни женской популяции. Согласно статистическим данным, численность женщин старше 50 лет в России возросла с 28 995 тыс. (2010 г.) до 31 072 тыс. человек (2016 г.), а ожидаемая продолжительность жизни женщин повысилась с 72,3 (2000 г.) до 76,7 года (2015 г.). Сегодня 90% женщин в мире переступают рубеж менопаузы и 55% достигают возраста 75 лет. При этом возраст наступления менопаузы остается относительно стабильным. Таким образом, более трети своей жизни женщины проживают в периоде климактерия. Высокая социальная значимость и активная жизненная позиция в этот период - характерные черты современных представительниц прекрасного пола. Изучение физиологических и патологических процессов, возникающих с наступлением менопаузы, крайне важно, так как является основой для обоснования профилактики и лечения многих патологических состояний, характерных именно для этого периода жизни.

Код МКБ-10

■ N95.1 Менопауза и климактерическое состояние у женщины.

Эпидемиология

Менопауза - это возрастное биологическое явление, которому подвержены все женщины. В России возрастная группа женщин в периоде пери-и постменопаузы составляет более 21 млн. Средний возраст наступления менопаузы в Российской Федерации составляет 50-51 год, а в мире - 48,8 года (95% доверительный интервал 48,3-49,2).

Около 75% женщин в возрасте от 45 до 55 лет предъявляют жалобы на приливы, при этом в 28,5% случаев - средней или тяжелой степени выраженности. Вазомоторные симптомы (ВМС) чаще возникают в период менопаузального перехода и особенно выражены в первые годы постменопаузы, средняя продолжительность приливов составляет 7,4 года, однако в последнее время появляется все больше данных проспективных исследований о том, что они могут продолжаться ≥10 лет.

Классификация типов менопаузы

■ Естественная (физиологическая, самопроизвольная).

■ Ятрогенная (вторичная): после двусторонней овариэктомии, химиоили лучевой терапии.

■ Преждевременная (до 40 лет).

■ Ранняя (41-44 года).

■ Своевременная (45-55 лет).

■ Поздняя (после 55 лет).

В 2001 г. впервые была разработана клинико-гормональная характеристика этапов старения репродуктивной системы (Stages of Reproductive Aging Workshop - STRAW), пересмотренная в 2011 г. с учетом результатов крупных когортных исследований, проведенных в течение последующих 10 лет (STRAW+10).

Критерии золотого стандарта для постановки репродуктивного старения определены стадиями возрастного старения женщин (STRAW+10).

■ Период менопаузального перехода с 40-45 лет и до менопаузы. На фоне нарушения менструального цикла появляются вазомоторные, психологические, генитоуринарные симптомы.

■ Менопауза - последняя самостоятельная менструация. Менопауза является ретроспективным клиническим диагнозом и может быть определена только после 12 мес аменореи.
■ Перименопауза включает период менопаузального перехода плюс 1-2 года после последней самостоятельной менструации.

■ Постменопауза - период после наступления менопаузы:

- ранняя постменопаузальная фаза (+1a, +1b, +1c): продолжительность 5-8 лет, персистируют симптомы менопаузального синдрома;

- поздняя постменопаузальная фаза (+2): ВМС слабо выражены (у 15% персистируют длительно), превалирует соматическое старение организма.

Клиническая картина

При опросе пациентки рекомендуется обращать внимание на наличие следующих симптомов и признаков [2]:

■ вазомоторные - приливы, повышенная потливость;

■ психоэмоциональные - депрессия, раздражительность, возбудимость, расстройство сна, слабость, снижение памяти и концентрации внимания;

■ генитоуринарные и сексуальные - зуд, жжение, сухость во влагалище, диспареуния, дизурия;

■ скелетно-мышечные - ускорение потери костной ткани (остеопения, остеопороз), повышение риска переломов, саркопения, артрозоартриты. Тяжесть менопаузальных симптомов оценивается по шкале Грина. Женщины по-разному переносят переход к менопаузе и различно относятся к нему и к своей жизни после этого. Восприятие этого события женщиной зависит от возраста, при котором наступает менопауза, ее причин (хирургических или естественных), здоровья и благополучия индивидуума, этнической принадлежности, окружающей среды и др. Лечение менопаузальных

расстройств определяется тяжестью симптомов, сопоставлением пользы и рисков, а также желанием каждой женщины.

Ведение женщин в различные периоды климактерия

Обследование перед назначением менопаузальной гормональной терапии

Семейный анамнез по риску рака молочной железы и тромбозу, перенесенные гинекологические и другие операции, сопутствующие соматические заболевания и эндокринопатии. Параметры образа жизни: курение, злоупотребление алкоголем, физическая активность и питание.
Физикальное обследование

Антропометрические показатели, АД, оценка факторов сердечно-сосудистого риска, ОТ - ключевого фактора висцерального ожирения и ИМТ – важного фактора риска метаболических нарушений. Осмотр и пальпация молочных желез, гинекологическое исследование.

Необходимые методы обследования в амбулаторной практике

Трансвагинальное УЗИ органов малого таза (ультрасонография) для оценки состояния матки, определения толщины эндометрия (М-эхо) и признаков «старения» яичников: уменьшение объема и измерение числа антральных фолликулов.

■ М-эхо до 4 мм - менопаузальная гормональная терапия (МГТ) не противопоказана.

■ М-эхо до 7 мм - назначение 12-14 дней прогестагенов и на 5-й день кровотечения контроль УЗИ.

■ М-эхо более 7 мм - показаны пайпель-би-опсия, офисная или стационарная гистероскопия и раздельное диагностическое выскабливание стенок полости матки. *Обследование молочных желез с маммографией в двух проекциях (BI-RADS).*

■ 1 раз в 2 года женщинам 35-40 лет; ежегодно при неблагоприятном анамнезе и после 50 лет.

■ УЗИ молочных желез назначается при необходимости динамического контроля

на фоне МГТ.

■ Липидный спектр крови (общий ХС, ЛПНП-ХС, ЛПВП-ХС, ТГ).

■ Глюкоза в крови натощак, HbA1c. При подозрении на метаболический синдром или СД 2 типа проводится пероральный 2-часовой глюкозотолерантный тест.

■ Онкоцитологическое исследование мазка - PAP-тест.

Дополнительное обследование при наличии показаний.

■ УЗИ печени и печеночные ферменты.

■ Колоноскопия.

■ Гемостазиограмма + D-димер.

■ Анализ крови на мутации генов тромбо-филии. Дополнительная лабораторная диагностика.

Гормональное обследование.

■ Фолликулостимулирующий гормон на 2-4-й день менструального цикла.

■ Антимюллеров гормон у женщин до 40 лет с подозрением на преждевременную недостаточность яичников.

■ ТТГ для исключения заболеваний ЩЖ.

■ Пролактин для исключения гиперпро-лактинемии.

■ При наличии в анамнезе переломов и факторов риска остеопороза - определение уровня витамина D (25(OH)D_3). При признаках генитоуринарного синдрома:

■ определение индекса созревания эпителия влагалища;

■ pH влагалищного содержимого.

Инструментальная диагностика.

Комплексное уродинамическое исследование при нарушениях мочеиспускания с определением:

■ объема мочевого пузыря;

■ максимальной скорости потока мочи;

■ максимального уретрального сопротивления и его индекса;

■ внезапных подъемов уретрального и/или детрузорного давления;

■ остаточной мочи.

При наличии в анамнезе переломов и факторов риска остеопороза показана денситометрия (ДЭРА поясничного отдела позвоночника и шейки бедра).

Оценка МПК (по ВОЗ):

■ норма: Т-критерий от +2,5 до -1 стандартных отклонений от пиковой костной массы;

■ остеопения: Т-критерий от -1 до -2,5 стандартных отклонений;

■ остеопороз: Т-критерий -2,5 стандартных отклонений и ниже;

■ тяжелый остеопороз: Т-критерий ниже -2,5 стандартных отклонений с анамнезом одного и более переломов.

При факторах риска остеопороза в постменопаузе у женщины старше 50 лет проводится оценка индивидуальной 10-летней вероятности переломов (FRAX).

Дифференциальная диагностика

Климакс - физиологический период жизни женщины, поэтому дифференциальная диагностика не требуется. При атипичном течении менопаузального синдрома (более 5 лет тяжелые и кризовые формы и/или возникновение ВМС через 5 лет после менопаузы) необходимо исключить заболевания ЩЖ, надпочечников, опухоли яичников, поджелудочной и молочных желез, гиперпролактинемию, опухоль гипофиза, продуцирующую гонадотропины.

Лечение

Гормонотерапия в климактерии не преследует цель полного «замещения» утраченной гормональной функции яичников, а только частичное восполнение дефицита половых гормонов, используя минимально-оптимальные дозы гормональных препаратов, которые способны реально улучшить общее состояние больных, а также обеспечить профилактику и лечение поздних обменных нарушений с минимальными побочными эффектами.
В настоящее время МГТ в том или ином виде в пери- и постменопаузе получают более 20 млн из 500 млн женщин нашей планеты. Частота и вариант используемой МГТ варьируют в значительных пределах (10-70%) и обусловлены как социально-экономическими факторами, так и подготовленностью медицинского общества и

населения в целом. Число женщин, принимающих МГТ в климактерии, в России составляет около 2-3%.

Показания для назначения МГТ:

■ ВМС с изменением настроения и нарушением сна;

■ симптомы генитоуринарного синдрома, сексуальная дисфункция;

■ профилактика и лечение остеопороза;

■ низкое качество жизни с артралгией, мышечными болями, снижением памяти;

■ преждевременная и ранняя менопауза;

■ двусторонняя овариэктомия. *Противопоказания к назначению МГТ:*

■ кровотечения из половых путей неясного генеза;

■ рак молочной железы, эндометрия, яичников;

■ острый гепатит;

■ острый тромбоз глубоких вен;

■ острая тромбоэмболия;

■ аллергия к ингредиентам МГТ;

■ кожная порфирия;

■ тяжелые заболевания печени;

■ менингиома (для гестагенов);

■ наличие в анамнезе венозного тромбоза и эмболии.

Относительные противопоказания к назначению МГТ:

■ миома матки (ограничена количеством узлов, их размерами и локализацией) - показана только комбинированная МГТ;

■ эндометриоз;

■ мигрень;

■ венозный тромбоз и тромбоэмболия в анамнезе;

■ семейная гипертриглицеридемия;

■ желчнокаменная болезнь;

■ эпилепсия;

■ повышенный риск развития рака молочной железы.

Состояния и заболевания, при которых назначение МГТ не противопоказано:

■ БА;

■ доброкачественные заболевания молочных желез в анамнезе;

■ патологические находки в PAP-мазке/ рак шейки матки в анамнезе;

■ ношение контактных линз;

■ депрессия;

■ СД 1 и 2 типа;

■ контролируемая АГ;

■ гиперлипидемия;

■ меланома;

■ рассеянный склероз;

■ ожирение;

■ почечная недостаточность;
■ заболевания ЩЖ;

■ курение.

Состояния, при которых предпочтительнее назначение эстрогенов транс-дермально:

■ болезни печени, поджелудочной железы, нарушения всасываемости в ЖКТ;

■ высокий риск венозного тромбоза, нарушения коагуляции;

■ гипертриглицеридемия до и на фоне приема пероральных препаратов;

■ АГ >170/100 мм рт.ст.;

■ гиперинсулинемия;

■ повышенный риск желчнокаменной болезни;

■ мигренозная ГБ;

■ курение;

■ ожирение.

Медикаментозное лечение: пути введения, режимы, дозы

Пероральный (таблетки) и парентеральный (трансдермальный: гели/пластыри; вагинальный: таблетки, кольца, крем, свечи; внутриматочный: левонор-гестрелсодержащая внутриматочная система; инъекционный).

Монотерапия эстрогенами и гестагенами.

Монотерапия эстрогенами рекомендуется женщинам с удаленной маткой:

Эстрадиола валерат внутрь 2 мг

1 р/сут циклически (курс терапии составляет 21 сут, перерывы между курсами 1 нед) или ежедневно. Эстрогены можно также вводить чре-скожно:

Эстрадиол нанести на кожу живота или ягодиц 0,5-1 мг 1 р/сут, ежедневно, или эстрадиол (пластырь) приклеить на кожу 0,05-0,1 мг 1 р/нед, ежедневно; Эстрадиол (2,5 мг водно-спиртового геля содержат эстрадиола 1,5 мг; в тубах по 80 г) 1 р/сут, ежедневно. Монотерапию гестагенами назначают в период менопаузального перехода женщинам с миомой матки и аденомиозом, не требующими оперативного лечения, и с аномальными маточными кровотечениями:

Дидрогестерон внутрь 5-10 мг 1 р/сут с 5-го по 25-й день или с 11-го по 25-й день менструального цикла;

Левоноргестрел (внутриматочная система - Т-образный стержень с контейнером, содержащим 52 мг левоноргестрела);

Прогестерон (микронизированный) внутрь 100 мкг 1 р/сут с 5-го по 25-й день или с 11-го по 25-й день менструального цикла или во влагалище 100 мкг 1 р/сут с 5-го по 25-й день или с 11-го по 25-й день менструального цикла. Применение двухфазных эстроген-ге-стагенных ЛС в циклическом режиме.
Климонорм♠ эстрадиола валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 9 сут + эстрадиола валерат/левоноргестрел внутрь 2 мг/0,15 мг 1 р/сут, 12 сут), затем перерыв 7 сут;

Ципротерон + эстрадиол (эстрадио-ла валерат внутрь 2 мг 1 р/сут, 11 сут + эстрадиола валерат/ци-протерон внутрь 2 мг/1 мг 1 р/сут, 10 сут), затем перерыв 7 сут.

Применение двухфазных эстроген-гестагенных ЛС в непрерывном режиме. *Дидрогестерон + эстрадиол и эстрадиол [набор] (Фемостон2♠) (17 β-эстрадиол внутрь 2 мг 1 р/сут,14 сут + 17 β-эстрадиол/дидрогестерон внутрь 2 мг/10 мг 1 р/сут, 14 сут); Дидрогестерон + эстрадиол и эстрадиол [набор] (Фемостон 1♠) (17 β-эстрадиол внутрь 1 мг 1 р/сут, 14 сут + 17 β-эстрадиол/дидрогестерон внутрь 1 мг/10 мг 1 р/сут, 14 сут); Эстрадиол (1,5 мг трансдермально*

1 р/сут, 28 сут) + микронизированный прогестерон внутрь 200 мг 1 р/сут, 14 сут. Терапия комбинированными монофазными эстроген-гестагенными ЛС в непрерывном режиме показана женщинам в постменопаузе с сохраненной маткой. Данный режим МГТ рекомендуется также женщинам, перенесшим гистерэктомию по поводу аденомиоза или рака внутренних половых органов (матки, шейки матки, яичников), не ранее чем через 1-2 года после операции (назначение согласовывают с онкологами). Показания-тяжелый мено-паузальный синдром после излечения начальных стадий рака эндометрия и злокачественных опухолей яичников (излеченный рак шейки матки, вульвы и влагалища не считается противопоказанием к применению монофазных эстроген-гестагенных ЛС): *Диеногест + эстрадиол (эстрадиола ва-лерат + диеногест внутрь 2 мг 1 р/сут);*

Дидрогестерон + эстрадиол (Фемостон конти♠) (17 β-эстрадиол + дидроге-стерон внутрь 1 мг/5 мг 1 р/сут);

Дидрогестерон + эстрадиол (Фемостон мини♠) (17β-эстрадиол + дидрогесте-рон внутрь 0,5 мг/2,5 мг 1 р/сут);
Дроспиренон + эстрадиол (Анжелик♠)

эстрадиол гемигидрат + дроспиренон 1 мг/2 мг 1 р/сут);

Дроспиренон + эстрадиол (Анжелик Микро♠) эстрадиол гемигидрат + дроспиренон 0,25 мг/0,5 мг 1 р/сут);

Эстрадиол (1,5 мг трансдермально 1 р/сут) + микронизированный прогестерон (вагинально 100 мг 1 р/сут); Тиболон (1,25 или 2,5 мг - тканеспеци-фичный регулятор эстрогенной активности, стероид с эстрогенными, прогестагенными и слабыми андро-генными свойствами).

Альтернативное (негормональное лечение)

При наличии противопоказаний к назначению МГТ используют альтернативные методы лечения менопаузальных расстройств. Альтернативные методы коррекции климактерических нарушений (alternation - чередование, смена) - это методы терапии, обладающие механизмом действия, сходным с гормональным лечением, но не вызывающие негативных побочных эффектов (пролиферативная активность в миометрии и эндометрии, молочной железе, повышение тромбогенного потенциала крови).

Показаниями к применению фитоэстро-генов и гомеопатических средств можно считать: абсолютные противопоказания к МГТ, менопаузальный синдром легкой и средней степеней тяжести, сочетание относительных противопоказаний, предстоящее оперативное лечение, период обследования, невозможность консультации гинекологом, предпочтения, компетентность пациентки и врача, онкологические заболевания половых органов в анамнезе, рак молочных желез на любом этапе после операции.

К специальным состояниям, которые необходимо учитывать при выборе между МГТ и фитотерапией, являются:

миома матки, эндометриоз, тромбоз и венозная эмболия, семейная гипертриглицеридемия, желчнокаменная болезнь, эпилепсия, имеющиеся факторы риска рака молочной железы. Для купирования ВМС женщинам с противопоказаниями к МГТ рекомендовано применение СИОЗС, селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) (использование габапентина ограничено широким спектром серьезных побочных эффектов).

У женщин с анамнезом рака молочной железы, принимающих тамоксифен, для лечения ВМС могут быть рекомендованы СИОЗС/СИОЗСН.
Однако пароксетин меняет метаболизм тамоксифена, поэтому предпочтение следует отдавать венлафак-сину и циталопраму. На активность ингибиторов ароматазы СИОЗС не влияют.

Продолжительность лечения ВМС негормональными средствами, как и при применении МГТ, следует периодически пересматривать.

Для лечения постменопаузального остеопороза рекомендуются бисфосфо-наты: перорально бисфосфонаты можно применять еженедельно или ежемесячно, а внутривенные - 3 мг ибандроновой кислоты каждые 3 мес и 5 мг золедроно-вой кислоты 1 раз в год (при отсутствии противопоказаний). В постменопаузе для лечения остеопороза и снижения частоты переломов позвонков используют селективные модуляторы рецепторов эстрогена ралоксифен и базедоксифен[р], показанные при высоком риске гиперпластических процессов молочной железы и эндометрия. При тяжелом постменопаузальном остеопорозе целесообразны ежедневные подкожные инъекции аналога ПТГ те-рипаратида в течение 18 мес. Подкожное полугодовое введение деносумаба при постменопаузальном остеопорозе существенно снижает риск переломов. Рекомендовано дополнительное назначение препаратов кальция и витамина D от 800 до 2000 МЕ/сут в зависимости от концентрации его в крови.

МГТ рекомендована для профилактики остеопороза и переломов при повышенном риске переломов в постменопаузе до 60 лет и/или с менопаузой до 10 лет. ДЭРА-мони-торинг эффективности МГТ, определение маркеров костного ремоделирования в повседневной практике не рекомендуются. Для профилактики остеопороза женщинам старше 60 лет МГТ не рекомендуется.
Женщинам, перенесшим рак эндометрия или молочной железы, назначение низкодозированных локальных эстрогенов возможно при желании женщины и после консультации с онкологом.

Препараты тестостерона не рекомендуются женщинам с когнитивными, сердечно-сосудистыми, метаболическими нарушениями и сексуальной дисфункцией, кроме гипоактивного сексуального расстройства желания (HSDD).

При лечении МГТ проводится ежегодная оценка эффективности и необходимости продления, а также исключения риска рака органов репродуктивной системы, венозных тромбоэмболических осложнений и ССЗ. Женщинам старше 65 лет с ВМС возможно продолжение МГТ в минимальной эффективной дозе при подробном информировании женщин о возможных рисках и тщательном врачебном наблюдении.

В последние годы в мировом сообществе произошел пересмотр отношения к МГТ, которая широко используется для лечения менопаузальных расстройств у женщин в период климактерия. За последние 2-3 года ряд научных обществ, включая Международное общество по менопаузе (IMS), опубликовали официальные заключения, в которых представлены клинико-гормональные обоснования фаз климактерия, оценка пользы/риска различных режимов МГТ у женщин в пери-и постменопаузе, применяемых как с целью лечения менопаузальных симптомов, так и профилактики ряда заболеваний, улучшения качества жизни и продления здорового долголетия; рассмотрена роль «временной концепции», «окна благоприятного воздействия МГТ» и основные положения глобального консенсуса.

Международное общество по менопаузе: принципы, регулирующие менопаузальную гормональную терапию (2016 г.)

■ МГТ остается наиболее эффективной терапией ВМС и генитоуринарной атрофии.

■ МГТ также может улучшить другие жалобы, связанные с менопаузой, такие как перепады настроения, боли в суставах и мышцах и нарушения сна.

■ Назначение индивидуализированной МГТ (включая андрогенные препараты, в случае необходимости - *в РФ не зарегистрированы)* может улучшить как сексуальность, так и качество жизни.

■ МГТ должна быть частью общей стратегии, включая рекомендации в отношении образа жизни, диеты, физических упражнений, отказ от курения и безопасные уровни потребления алкоголя для поддержания здоровья женщин в пери- и постменопаузе.

■ МГТ должна быть индивидуализирована с учетом тяжести симптомов, необходимости профилактики, личной и семейной истории, результатов исследований и предпочтений каждой женщины.

■ Использование натуральных эстрогенов и их аналогов; применение небольших доз эстрогенов.

■ Обязательное сочетание эстрогенов с прогестагенами (при сохраненной матке) с целью профилактики гиперпластических процессов эндометрия.

■ Риски и преимущества МГТ различаются с возрастом и количеством лет после последней менструации.

■ Женщины со спонтанной или ятрогенной менопаузой в возрасте до 45 и особенно до 40 лет имеют более высокий риск развития ССЗ и остеопороза. У этих женщин, при отсутствии противопоказаний, МГТ рекомендуется по крайней мере до среднего возраста менопаузы.

■ Риски и выгода МГТ оцениваются ежегодно.

■ МГТ не следует рекомендовать без четких показаний для ее использования.

■ Женщины, принимающие МГТ, должны пройти ежегодную медицинскую консультацию.

■ Нет причин для обязательного лимита на длительность приема МГТ.

■ Доза и длительность МГТ должны соответствовать целям лечения.

■ Вопрос, продолжать или не продолжать МГТ, должен решаться по усмотрению хорошо информированной женщины и ее лечащего врача.

Диагностика менопаузы

■ Менопауза определяется как конечная точка/последняя менструация.

■ Менопауза является ретроспективным клиническим диагнозом, так как окончательная менструации может быть определена только после 12 мес аменореи.
■ Менопауза является естественным и неизбежным событием, которое происходит в среднем в возрасте 51 года у женщин белой (европеоидной) расы с этническими и региональными вариациями.

■ Менопауза в возрасте до 40 лет считается преждевременной.

■ Точная установка репродуктивного старения является важным аспектом с клинической и исследовательской точки зрения.

■ Критерии золотого стандарта для постановки репродуктивного старения были определены стадиями - Stages of Reproductive Aging Workshop + 10 (STRAW+10).

Увеличение веса

Ключевые моменты.

■ Абсолютное увеличение веса в зрелом возрасте не может быть отнесено к менопаузе [уровень доказательности B].

■ Гормональные изменения, которые сопровождают менопаузу, связаны с увеличением общего жира в организме и абдоминального жира, даже у худых женщин [уровень доказательности B].

■ Поддержание здорового питания, снижение калорийности и повышение физической активности являются важными компонентами управления весом [уровень доказательности A].

■ Накопление жира в брюшной полости уменьшается при терапии эстрогенами, со снижением общей массы жировой ткани, улучшением чувствительности к инсулину и более низким уровнем развития СД 2 типа [уровень доказательности A].

Преждевременная овариальная недостаточность

Ключевые моменты

■ Преждевременная недостаточность яичников определяется как первичный гипогонадизм у женщин моложе 40 лет. Диагноз подтверждается при уровне фолликулостимулирующего гормона >40 мМЕ/мл (2 раза с интервалом 6 нед).

■ Преждевременную недостаточность яичников следует эффективно лечить, чтобы предотвратить риск ССЗ, остеопороза, когнитивных нарушений, слабоумия и паркинсонизма [уровень доказательности B].

■ Исследования должны включать в себя анализ гормонов, аутоиммунный статус, кариотипирование, тестирование мутации X-хромосомы и УЗИ органов малого таза.
■ Женщины должны быть консультированы и обеспечены адекватной информацией.

■ Основой лечения является МГТ и, возможно, добавление тестостерона [уровень доказательности C].

■ Лечение должно продолжаться по крайней мере до возраста естественной менопаузы.

■ Донация ооцитов или эмбрионов является единственным методом лечения фертильности с доказанной эффективностью.

Образ жизни, физические упражнения и диета

Ключевые моменты

■ Регулярные физические упражнения уменьшают риск сердечно-сосудистой и общей смертности [уровень доказательности B].

■ Оптимальное упражнение: 150 мин умеренной интенсивности в неделю [уровень доказательности B].

■ Следует учитывать интенсивность аэробной нагрузки.

■ Потеря веса 5-10% достаточна, чтобы улучшить многие отклонения, связанные с синдромом резистентности к инсулину [уровень доказательности B].

■ Следует избегать курения [уровень доказательности A].

■ Изменения стиля жизни включают общение и физическую/умственную активность.

■ Здоровая диета должна включать в себя несколько фруктов и овощей в день, хлеб из цельного зерна, рыбу 2 раза в неделю и продукты с низким содержанием жира. Соль и потребление алкоголя должно быть ограничено.

Генитоуринарный синдром (1)

Ключевые моменты

■ Такие симптомы, как сухость влагалища, болезненность, диспареуния, частое мочеиспускание, ноктурия и стрессовое недержание мочи, чрезвычайно распространены у женщин после менопаузы.

■ Существует широкий разброс симптомов и признаков генитоуринарного старения.

■ Генитоуринарные симптомы хорошо реагируют на лечение эстрогеном [уровень доказательности A].

■ Часто требуется длительное лечение. Системные риски не были идентифицированы с низкой дозой эстрогенов [уровень доказательности B].

■ Системная МГТ не предотвращает недержание мочи и не является предпочтительным методом в сравнении с применением локальной терапии эстрогеном в лечении генитоуринарных симптомов и мочевых путей [уровень доказательности B].

Генитоуринарный синдром (2)

Ключевые моменты

■ Изменения в образе жизни и тренировки мочевого пузыря рекомендуются в качестве терапии первой линии для симптомов гиперактивного мочевого пузыря.

■ Антимускариновые препараты плюс местные эстрогены являются первой линией терапии у женщин в постменопаузе с симптомами гиперактивного мочевого пузыря [уровень доказательности A].

■ Всем женщинам с доказанным стрессовым недержанием мочи в первую очередь необходима тренировка мышц тазового дна.

■ Прием дулоксетина в сочетании с консервативной терапией может оказать синергический эффект. Некоторым женщинам в конечном счете требуется хирургическое вмешательство: ретро-лобковый и трансобтураторный слинги являются в настоящее время наиболее популярными процедурами [уровень доказательности A].

Постменопаузальный остеопороз (1)

Ключевые моменты

■ Остеопороз представляет собой системное заболевание скелета, характеризующееся уменьшением прочности кости с риском перелома при падении с высоты собственного роста.

■ Остеопороз определяется при ДЭРА, полученный Т-критерий <-2,5 балла или наличие хрупкости и переломов.

■ Индивидуальная вероятность перелома через 10 лет может быть оценена с использованием калькуляторов факторов риска, таких как модель FRAX [уровень доказательности A].

■ Порог вмешательства на основании 10-летнего абсолютного риска основных остеопоретических переломов.

■ Лечение может быть начато у пациентов с переломом, повышенной хрупкостью кости или Т-критерием <-2,5 или Т >-1 и <2,5 с дополнительными факторами риска [уровень доказательности A].

Постменопаузальный остеопороз (2)

Ключевые моменты

■ Соответствующая оценка распространенных переломов и вторичных причин остеопороза должна предшествовать терапевтическому лечению. Стратегия образа жизни должна быть частью любой стратегии лечения [уровень доказательности A].
■ Выбор фармакотерапии должен основываться на балансе эффективности, риска и стоимости.

■ МГТ является наиболее подходящей терапией для профилактики переломов

в период ранней менопаузы [уровень доказательности A].

Кожа, хрящи и соединительная ткань

Ключевые моменты

■ Эстроген оказывает влияние на соединительную ткань во всех частях тела [уровень доказательности A].

■ Заметное увеличение ОА у женщин после менопаузы предполагает, что женские половые стероиды имеют важное значение для хрящевого гомеостаза [уровень доказательности B].

■ Деградация хряща и необходимость хирургической замены снижаются среди пользователей МГТ [уровень доказательности A].

■ Менопауза связана с рядом изменений в состоянии здоровья кожи, что может быть улучшено с помощью МГТ или местной терапии эстрогенами [уровень доказательности A].

Сердечно-сосудистые события

Ключевые моменты

■ Начало терапии эстрогенами женщинам в возрасте до 60 лет и в первые годы после менопаузы без признаков ССЗ снижает риск ИБС и общую смертность [уровень доказательности A].

■ Данные о ежедневной непрерывной комбинированной (эстроген+прогестин) терапии являются менее убедительными, но в датских и финских исследованиях доказано, что этот режим МГТ снижает риск ИБС и общую смертность [уровень доказательности A].

■ Данные последних метаанализов и РКИ (13 лет наблюдения) показывают последовательное снижение смертности от всех причин у пользователей МГТ [уровень доказательности А].

■ МГТ не рекомендуется начинать после возраста 60 лет исключительно для первичной профилактики ИБС [уровень доказательности А].

Венозная тромбоэмболия

Ключевые моменты

■ Тщательная оценка личного и семейного анамнеза ВТЭ имеет важное значение перед назначением МГТ.

■ Оральный прием эстрогена противопоказан женщинам с ВТЭ в анамнезе [уровень доказательности А].
■ У женщин с ожирением и ВМС первой линией выбора должен быть трансдермальный путь введения эстрогена [уровень доказательности В].

■ У женщин с тромбофилическими нарушениями с возрастом риск ВТЭ увеличивается.

■ Риск ВТЭ возрастает при пероральной МГТ, при этом у женщин до 60 лет риск ниже.

■ Наблюдательные исследования указывают на более низкий риск при использовании низких доз гормонов трансдер-мально.

■ Некоторые прогестагены могут быть связаны с большим риском ВТЭ [уровень доказательности С].

■ Частота ВТЭ реже встречается среди азиатских женщин [уровень доказательности С].

■ Скрининг населения для выявления тромбофилии не рекомендуется перед использованием МГТ [уровень доказательности С].

Когнитивная функция

Ключевые моменты

■ МГТ не следует использовать для улучшения когнитивной функции [уровень доказательности А].

■ Здоровые женщины, получающие МГТ для лечения ВМС, не должны быть обеспокоены тем, что МГТ отрицательно скажется на когнитивных функциях [А].

■ Терапия эстрогеном может кратковременно улучшить когнитивную функцию у женщин с хирургической менопаузой [уровень доказательности В].

Болезнь Альцгеймера и деменция

Ключевые моменты

■ МГТ, назначенная женщинам, страдающим болезнью Альцгеймера, после появления симптомов деменции, не способствует улучшению когнитивной функции и не замедляет развитие болезни [уровень доказательности А].

■ МГТ, начатая в течение первых 10 лет после менопаузы, связана со сниженным

риском развития болезни Альцгеймера и деменции [уровень доказательности В].

■ Комбинированный режим МГТ (эстроген+прогестин), впервые назначенный в возрасте 65+ лет, увеличивает риск развития деменции [уровень доказательности А].

Другие неврологические состояния

Ключевые моменты

■ Результаты противоречивы: улучшает ли МГТ симптомы депрессии или не оказывает никакого влияния на них у молодых женщин после менопаузы без эндогенной депрессии [уровень доказательности A].
■ Краткосрочная терапия эстрогенами может нивелировать симптомы депрессии, возникающие в период менопаузального перехода, и увеличивает вероятность ремиссии [уровень доказательности B].

■ МГТ может увеличить частоту приступов у женщин с эпилепсией [уровень доказательности B].

■ МГТ не связана с риском развития болезни Паркинсона [уровень доказательности B].

■ Влияние МГТ на мигрень и рассеянный склероз неизвестно [уровень доказательности B].

Безопасность эндометрия и кровотечение

Ключевые моменты

■ Причиной кровотечения в постменопаузе может быть рак эндометрия, пока не будет доказано обратное. Частота встречаемости рака эндометрия 1-14% у женщин с кровотечениями.

■ Первым методом исследования является слепой отбор проб эндометрия (вакуум-кюретаж, пайпель-биопсия) [уровень доказательности B].

■ Терапия эстрогенами у женщин с маткой в зависимости от дозы и длительности приема связана с повышенным риском развития рака эндометрия [уровень доказательности A].

■ Защита эндометрия требует адекватной дозы и длительности приема прогестаге-на [уровень доказательности A].

■ Для дозы 2 мг/50 мкг эстрадиола адекватная доза микронизированного прогестерона равна 200 мг в течение 10- 14 дней в месяц или 100 мг в день при непрерывном режиме терапии [уровень доказательности B].

■ При использовании препарата, содержащего высокие дозы эстрадиола, или женщинам с высоким ИМТ требуются более высокие дозы прогестагена.

Рак молочной железы *Ключевые моменты*

■ Риск развития рака молочной железы, связанный с МГТ у женщин старше 50 лет, до конца не ясен.

■ Повышенный риск рака молочной железы связан, прежде всего, с добавлением синтетического прогестагена к терапии эстрогенами и длительностью использования [уровень доказательности B].

■ Риск рака молочной железы ниже при лечении МГТ, в состав которой входят микронизированный прогестерон или ди-дрогестерон [уровень доказательности C].
■ Относительный риск МГТ низкий и еще более снижается, когда лечение прекращается [уровень доказательности B].

■ Отсутствуют данные о безопасности использования МГТ в живых клетках рака молочной железы.

■ Риски рака молочной железы должны быть оценены до назначения МГТ [уровень доказательности D].

■ Любой возможный повышенный риск, связанный с МГТ, может быть уменьшен путем выбора женщин с более низким исходным риском, включая низкую плотность молочных желез, и проведения мер профилактического изменения образа жизни (снижение веса, уменьшение потребления алкоголя, увеличение физической активности) [уровень доказательности D].

Колоректальный рак

Ключевые моменты

■ Наблюдательные исследования показывают снижение риска развития колоректального рака среди пациенток, принимающих пероральные формы МГТ [уровень доказательности B].

■ В трех метаанализах обнаружено снижение риска колоректального рака при использовании МГТ [уровень доказательности A].

■ Результаты WHI (Инициатива во имя Здоровья Женщины) не выявили увеличения риска колоректального рака на фоне монотерапии эстрогенами [уровень доказательности A].

■ Результаты WHI показали снижение риска колоректального рака на фоне E + P (эстроген + прогестаген) [уровень доказательности A].

■ Существуют ограниченные данные о влиянии пероральной МГТ на риск колоректального рака.

■ В одном рандомизированном когорт-ном исследовании (RCT), проведенном у пожилых женщин с остеопорозом, выявлен пониженный риск развития колоректального рака при лечении тиболоном [уровень доказательности A].

■ МГТ не должна использоваться исключительно для профилактики колоректального рака [уровень доказательности D].

Другие формы рака

Ключевые моменты

■ В WHI не выявлено никакого увеличения риска развития рака шейки матки [A].

■ Долгосрочные когортные исследования не обнаружили увеличение частоты случаев рака шейки матки при использовании МГТ [уровень доказательности B].

■ Связь между МГТ и раком яичников остается неясной.

■ В WHI установлено, что лечение E (моноэстрогены) или E + P (эстроген + прогестаген) значительно увеличивает заболеваемость раком легких [уровень доказательности A].

■ Нет четкой связи между использованием МГТ и гепатоцеллюлярной карциномой [уровень доказательности C].

■ Использование МГТ, возможно, снижает риск развития рака желудка [уровень доказательности C].

Общее и сексуальное качество жизни

Ключевые моменты

■ При рассмотрении качества жизни и сексуального здоровья следует учитывать: возраст, тип и время с момента наступления менопаузы, симптомы менопаузы, общее состояние здоровья, лекарства, межличностные факторы [уровень доказательности A].

■ Ранняя диагностика и регулярное лечение симптомов GSM/BBA [уровень доказательности B].

■ Следует принимать во внимание психосоциальный статус пациентки, клиническую значимость и взаимосвязь сексуальных симптомов с менопаузой, чтобы выбрать правильный план лечения [уровень доказательности C].

Терапия андрогенами женщин

Ключевые моменты

■ Уровень андрогенов снижается с возрастом у женщин без значительных изменений, связанных с естественной менопаузой [уровень доказательности A].

■ Существуют убедительные доказательства, что андрогены влияют на женскую сексуальную функцию и что терапия тестостероном может быть полезна для женщин с расстройством возбуждения или желания [уровень доказательности A].

■ Женщины должны быть в полной мере оценены для исключения других, поддающихся лечению заболеваний сексуальной дисфункции, прежде чем будет рассмотрена терапия тестостероном.

■ Терапию тестостероном следует рассматривать в качестве клинического испытания, которое не должно быть продолжено, если у женщины нет улучшения в течение 6 мес [уровень доказательности A]

Дополнительная и биоидентичная терапия

Ключевые моменты

■ Дополнительные методы лечения имеют ограниченные доказательства эффективности и не регулируются учреждениями, контролирующими лекарства [уровень доказательности B].

■ Когнитивная поведенческая терапия, осознанность обучения, иглоукалывание, гипноз и ганглиоблокаторы могут быть полезными методами, которые следует учитывать при лечении ВМС [уровень доказательности A].

■ Назначение биоидентичных средств гормональной терапии не рекомендуется из-за отсутствия доказательств эффективности, отсутствия контроля качества и отсутствия регулирующего надзора [уровень доказательности B].

■ Для контроля за лечением МГТ исследование в сыворотке или в слюне уровня гормонов не рекомендуется [уровень доказательности B].

Фармакологические методы лечения вазомоторных симптомов

Ключевые моменты

■ СИОЗС и СИОЗСН, такие как венлафак-син, десвенлафаксин[р], пароксетин, эсциталопрам и циталопрам, эффективны в снижении ВМС у женщин после менопаузы [уровень доказательности A].

■ Назначения пароксетина следует избегать у женщин, получающих тамоксифен [уровень доказательности A].

■ Габапентин эффективен в снижении ВМС в более высоких дозах, но имеет больше побочных эффектов, чем СИ-ОЗСН/СИОЗС [уровень доказательности B].

Вульвовагинальная атрофия

Ключевые моменты

■ Будьте деликатны, чтобы побудить пациентов раскрывать симптомы ВВА [уровень доказательности А].

■ Лечение лучше всего начинать рано и необходимо продолжать длительно [уровень доказательности В].

■ Принципами лечения являются восстановление физиологии генитоуринарного тракта и облегчение симптомов.

■ Когда ВВА является единственным симптомом, предпочтительным является местное лечение эстрогенами. Поскольку симптомы могут рецидивировать после отмены лечения, требуется длительная терапия. При локальном применении эстрогенов в низких дозах системных рисков не обнаружено [уровень доказательности В].

■ Местная терапия эстрогенами снижает системные уровни поглощения и сыворотки Е2 не выше нормального диапазона (<20 пг/мл) для женщин в постменопаузе [уровень доказательности В].

■ Дополнительное назначение прогеста-гена не требуется [уровень доказательности В].

■ Существуют ограниченные данные об использовании локальных эстрогенов у женщин с гормонозависимым видом рака [уровень доказательности D].

Литература

1. Демографический прогноз: Федеральная служба государственной статистики [Электронный ресурс] // Официальная статистика. 2016. Режим доступа: www.gks.ru

2. Менопаузальная гормонотерапия и сохранение здоровья женщин зрелого возраста. Клинические рекомендации: протоколы / Под ред. Г.Т. Сухих, В.П. Сметник. Климактерий. 2015. 43 с.

3. Baber R.J., Panay N., Fenton A. IMS Recommendation // Climacteric. 2016. Vol. 19. P. 109-150.

4. De Villiers T.J., Pines A., Panay N. et al. Updated 2013 International Menopause Society recommendations on menopausal hormone therapy and preventive strategies for midlife health // J. Climacteric. 2013. Vol. 16. P. 316-337.

5. Menopause // The Journal of The North American Menopause Society. 2017. Vol. 24, N 7. P. 728-753.

Глава 12. Инфекционные болезни

Указатель описаний ЛС

Гепатопротекторы

Урсодезоксихолевая кислота

Адеметионин

Инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота

Препарат с дезинтоксикацион-ным действием для парентерального питания

Меглюмина натрия сукцинат

Энтеросорбенты

Полиметилсилоксана полигидратКремния диоксид коллоидныйЛактулоза + лигнин гидролизный

Слабительное средство

Лактулоза

Группа тетрациклинов

Доксициклин

Группа хинолонов/ фторхинолонов

Цефиксим

Группа цефалоспоринов

ЦефтриаксонЦефуроксимЦипрофлоксацин

Пробиотики

Бифидобактерии бифидум

Бифидобактерии лонгум + энтерококкус фэциум Максилак

Глюкокортикоиды

Преднизолон

Иммуностимулирующий препарат (иммуномодулятор)

Аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин

Группа нитрофуранов

Фуразолидон

Блокатор М-холинорецепторов

Гиосцина бутилбромид

Энтеросорбенты

Полиметилсилоксана полигидрат

Кремния диоксид коллоидный

Смектит диоктаэдрический

Лигнин гидролизный

Миотропный спазмолитик

ДротаверинМебеверин

Центральный блокатор дофаминовых рецепторов (противорвотное средство)

Домперидон

Пробиотики

Максилак

Бифидобактерии лонгум + энтерококкус фэциум Примадофилус

Ферментный препарат

Абомин Фестал Юниэнзим

Диметикон + *панкреатин*

Группа макролидов

Азитромицин

Противопротозойный препарат с антибактериальной активностью

Метронидазол

Группа аминогликозидов

Гентамицин

Препарат с дезинтоксикацион-ным действием для парентерального питания

Меглюмина натрия сукцинат

Препарат для регидратации и дезинтоксикации

5% раствор декстрозы 0,9% раствор натрия хлорида Декстроза + калия хлорид + натрия хлорид + натрия цитрат Глюкосолан Оралит

Калия хлорид + натрия ацетат + натрия хлорид

Калия хлорид + натрия гидрокарбонат + натрия хлорид

Противовирусные

Осельтамивир Занамивир Умифеновир Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты
Метилтионитрооксодигидротриа-золотриазинид натрия Тилорон Кагоцел

Нестероидные противовоспалительные средства

ФенилбутазонИбупрофен Целекоксиб Напроксен

Секретолитик и стимулятор моторной функции дыхательных путей

Бромгексин

Ацетилцистеин

Гвайфенезин

Отхаркивающие муколитиче-ские средства

Амброксол

Противокашлевые

Бутамират[с]

Ациклические нуклеозиды

Ацикловир[с] *Валацикловир*[с]*Фамцикловир*[с] *Пенцикловир*[с]

Интерфероны

Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный[с,м]

Индукторы интерферона

Оксодигидроакридинилацетат натрия[с]

Меглюмина акридонацетат[с]

Антигистаминные

Диметиндин[р]

Мебгидролин[с]

Клемастин[с]

Хлоропирамин[с]

Ципрогептадин[с]

Эбастин[с]

Лоратадин[с]

Дифенгидрамин[с]

Дезлоратадин[с]

[м] - ЛС для местного применения. [с] - ЛС для системного применения.

Грипп. Острые респираторные вирусные инфекции

Грипп

Грипп - острая высококонтагиозная респираторная вирусная инфекция с воздушно-капельным механизмом передачи, вызываемая вирусами гриппа типа А, В и С (семейство *Orthomyxoviridae,* род *Influenza virus).* Данная инфекция имеет склонность к эпидемическому распространению, поражает все возрастные группы населения в различных географических условиях. Заболевание характеризуется коротким инкубационным периодом, быстрым циклическим течением, наличием интоксикационного и катарального синдромов с преимущественным поражением эпителия СО верхних ДП. Тяжелое течение гриппа сопровождается поражением НДП с признаками ДН, отека легких, сосудистого коллапса, отека мозга, геморрагического синдрома и присоединением вторичных бактериальных осложнений.

Эпидемиология

Источник инфекции: больной человек в остром периоде заболевания, в том числе с легкой или бессимптомной формой, реже - реконвалесценты, выделяющие вирус в течение 2 нед от начала заболевания. Возможно инфицирование людей вирусами гриппа животных или птиц. Наиболее значительные вспышки такого рода зарегистрированы в Нью-Джерси (1976) и Гонконге (1997). Первая была вызвана вирусом гриппа свиней А(HswN1) среди военнослужащих, вторая - птичьим вирусом гриппа А(H5N1).

Механизм передачи: воздушно-капельный. Реализуется воздушно-капельным, воздушно-пылевым, реже контактным путями передачи. Вирус гриппа сохраняется в воздухе помещений в течение 2-9 ч, на бумаге, картоне, тканях - 8-12 ч, на коже рук - 5 мин, на металлических предметах и пластмассе - 24-48 ч, на поверхности стекла - до 10 дней. С падением относительной влажности воздуха срок выживания вируса увеличивается, а при повышении температуры воздуха до 32 °C - сокращается до 1 ч. Ежегодная высокая восприимчивость населения к гриппу определяется способностью вируса к антигенной изменчивости. Наиболее важным в эпидемиологическом аспекте является изменение нуклеотидной последовательности в генах, кодирующих поверхностные белки вирусов гриппа типа А и В.

Выделяют два основных механизма изменчивости.

1. Антигенный дрейф - точечные мутации в гене, связанные с эволюцией и иммуноселективным прессингом в пределах подтипа, позволяющие новому антигенному варианту вируса уходить от популяционного иммунитета, вызывая ежегодные подъемы заболеваемости. 2. Антигенный шифт - полная смена гемагглютинина и/или нейраминидазы в результате реассортации генов (обмен фрагментами генома между разными вирусами при коинфекции чувствительного хозяина), а также возобновление циркуляции исчезнувшего штамма после длительной персистенции в организме хозяина. Отсутствие специфического иммунитета к шифтовым вариантам вируса гриппа типа А приводит к быстрому распространению инфекции во всем мире (пандемия) с увеличением числа тяжелых форм заболевания и количества летальных исходов.

Эпидемии гриппа оказывают неблагоприятное воздействие на смертность населения. Осложненные формы гриппа являются одной из основных причин смерти в мире. Тяжесть эпидемий гриппа всегда коррелирует с увеличением смертности.

Этиология и патогенез

Вирус гриппа - это оболочечный РНК-содержащий вирус. Вирус гриппа имеет сферическую или нитевидную форму диаметром 80-120 нм, в центре находится генетический материал, заключенный в липопротеидную оболочку, на поверхности которой имеются «шипы», представленные гемагглютинином и нейраминидазой.

Антигенные свойства внутренних белков вириона определяют принадлежность вируса гриппа к роду А, В или С. Вирус гриппа А встречается как у людей, так и у животных, в то время как варианты В и С поражают преимущественно людей. Дальнейшее деление вирусов гриппа А и В проводится согласно подтипам (серотипам) поверхностных белков гемагглютинина и нейраминидазы. Для вирусов гриппа С характерна значительно большая стабильность как антигенных, так и биологических свойств.

Классификация

Существуют следующие классификации гриппа.

По возбудителю гриппа: грипп А, грипп В, грипп С.

По наличию симптомов: типичный, атипичный.

По локализации поражения: острый ринит, острый фарингит, острый ларингит, острый трахеит, ОБ.

В клинической практике, согласно рекомендациям ВОЗ, принято различать осложненные и неосложненные формы гриппа.

Неосложненный грипп - заболевание, сопровождающееся лихорадкой, катаральными проявлениями (кашель, заложенность носа, насморк), симптомами общей

интоксикации (ГБ, слабость, миалгии, артралгии), иногда желудочно-кишечными расстройствами.

Осложненный грипп - заболевание, сопровождающееся развитием вирус-ассоциированных и/или бактериальных осложнений с поражением нижних отделов ДП (одышка, гипоксемия с акроцианозом, потливость, тахикардия) вплоть до развития острого респираторного дистресс-синдрома, ЦНС (менингоэнцефалиты, энцефалиты, невриты) и/или обострением сопутствующих хронических заболеваний или других состояний, требующих проведения стационарного лечения.
Выделяют формы гриппа в зависимости от тяжести течения (оцениваются по степени интоксикации).

Легкая степень гриппозной инфекции. При легкой форме гриппа общее состояние больного остается удовлетворительным, лихорадка кратковременная с повышением температуры тела до 38,5 °С. Симптомы общей интоксикации и катаральный синдром выражены слабо. У пациента отмечается умеренная ГБ, пульс менее 90 в минуту, САД 115-120 мм рт.ст., ЧДД менее 24 в минуту. Геморрагические проявления отсутствуют.

Средняя степень характеризуется повышением температуры тела от 38,6 до 39,5 °С, выраженными явлениями интоксикации (выраженная ГБ, гиперестезия) и поражением дыхательной системы. Пульс 90 - 120 в минуту, САД меньше 110 мм рт.ст., ЧДД более 24 в минуту. Лихорадка продолжается до 4-5 сут. Эту форму гриппа регистрируют наиболее часто.

Тяжелая степень проявляется быстрым острейшим развитием и значительной выраженностью интоксикации, лихорадки и катаральных явлений. Характерно острое начало, высокая и длительная лихорадка (более 39,6 °С) с резко выраженной интоксикацией, резкая слабость вплоть до полной адинамии, мышечная и ГБ, сонливость или бессонница, головокружение, возможный бред, галлюцинации, потеря сознания, судороги, тошнота, повторная рвота, землистый оттенок кожных покровов, одышка, усиливающая при физической нагрузке. Нередко развиваются менингеальные симптомы, которые прогрессируют, постэнцефалический синдром. Пульс более 120 в минуту, САД меньше 90 мм рт.ст., ЧДД более 28 в минуту. Часто наблюдаются осложнения со стороны органов дыхания.

Крайне тяжелая степень (гипертоксическая). Данная форма заболевания встречается редко. Характеризуется молниеносным началом с бурно развивающимися симптомами интоксикации, с гипертермией (более 40 °С), которая сохраняется более 5 сут, с возможным развитием ДВС-синдрома. В клинической картине доминируют нейротоксикоз с развитием отека мозга, сердечно-сосудистая недостаточность и ДН. Уже в первые часы заболевания отмечается респираторный токсикоз 2-3-й степени. Катаральный синдром выражен слабо. Геморрагический синдром с кровоизлияниями в жизненно важные органы, ДВС-синдром, респираторный дистресс-синдром. Отличительными особенностями данной формы являются крайняя тяжесть и быстротечность заболевания, часто заканчивающегося летально.
Клиническая картина

Длительность инкубационного периода при гриппе колеблется от нескольких

часов до 7 дней, чаще всего он составляет 1-4 дня.

Внутрибольничная форма гриппа – это форма, при которой регистрируется повышение температуры спустя 48 ч после госпитализации в период эпидемического подъема заболеваемости гриппом.

Клинические проявления гриппа могут варьировать в зависимости от возраста, состояния иммунной системы, серотипа вируса и его вирулентности.

В клинической картине выделяют 3 основных синдрома: интоксикационный, геморрагический и катаральный.

Интоксикационный синдром. На первый план выступают озноб, резкая ГБ с подавляющей локализацией в лобной области и висках, ломота в мышцах, иногда в суставах, боль при движении глазными яблоками или при надавливании на них, светобоязнь, слезотечение, резкая слабость и утомляемость. Эти симптомы появляются уже в первые часы заболевания, в первый день доминируют над катаральным синдромом. Слабость в ряде случаев может доходить до адинамии. В первый день заболевания температура тела достигает максимальных показателей - 39-40 °C. Уровень лихорадки отображает степень интоксикации. Температурная реакция при гриппе отличается остротой и относительной непродолжительностью. Лихорадка продолжается при неосложненном гриппе от 2 до 5 дней, а затем снижается ускоренным лизисом.

ГБ является основным признаком интоксикации и одним из первых симптомов заболевания. Боль обычно локализуется в лобной области, в области надбровных дуг. У больных пожилого возраста ГБ часто диффузна, степень ее может варьировать, но в большинстве случаев умеренная. Сильная ГБ в сочетании с бессонницей, бредом, многократной рвотой наблюдается у больных с тяжелым течением болезни, может сопровождаться менингеальным синдромом.
Катаральный синдром часто отступает на второй план. Проявляется сухостью и ощущением першения в горле, заложенностью носа. Наиболее типичным признаком катарального синдрома является

трахеобронхит. Проявляется чувством першения или боли за грудиной, грубым надсадным кашлем с незначительным количеством мокроты. Это может приводить к повышению давления в системе верхней полой вены, и в случае повышенной ломкости кровеносных сосудов способствует проявлениям геморрагического синдрома. Часто присоединяются осиплость голоса, ощущение сдавливания в груди. В лихорадочном периоде может быть одышка.

СО носа обычно гиперемирована, с цианотичным оттенком, отечна, поэтому уже с первого дня заболевания носовое дыхание затруднено, но количество выделений из носа небольшое. Обильная ринорея для гриппа не свойственна. Язык влажный, равномерно обложен белым налетом. Иногда может быть незначительное увеличение шейных лимфоузлов, но обычно лимфаденопатия нехарактерна.

При объективном обследовании больных гриппом уже с первых дней заболевания отмечаются гиперемия и отечность лица, гиперемия шеи, инъекция сосудов склер, влажность глаз, слезотечение, умеренный конъюнктивит.

На СО нёба, дужек, задней стенки глотки - яркая гиперемия, которая у больных с тяжелым течением имеет цианотичный оттенок, более выражена инъекция сосудов мягкого нёба. У некоторых больных выявляется зернистость мягкого нёба. Задняя стенка глотки суховата по виду и имеет увеличенные лимфатические фолликулы. К 3-4-му дню заболевания гиперемия слизистых оболочек уменьшается и остается лишь инъекция сосудов. На этом фоне более заметной становится зернистость мягкого нёба и нередко заметны точечные кровоизлияния.

Геморрагический синдром. Проявляется лишь в 5-10% случаев. Приступообразный кашель приводит к повышению давления в системе верхней полой вены и в случае повышенной ломкости кровеносных сосудов может способствовать проявлениям геморрагического синдрома. На фоне гиперемированной, с цианотичным оттенком,

зернистой СО ротоглотки возможны точечные кровоизлияния. Возможны тяжелые проявления синдрома при развитии острого геморрагического отека легких.

Атипичная форма встречается редко, в основном в межэпидемическое время, и характеризуется отсутствием одного из основных синдромов. Грипп может протекать без температуры, могут отсутствовать симптомы катарального синдрома. При данном развитии заболевания интоксикация выражена слабо, а температура тела остается нормальной или повышается не более 38 °С. В клинической картине на передней план выступают симптомы ринита и фарингита.

Диагностика

Ранняя диагностика гриппа чрезвычайно важна для выбора тактики ведения больного как на поликлиническом, так и на госпитальном этапе.

При беседе с больным необходимо уточнить наличие симптомов как на момент осмотра, так и на момент заболевания.

При сборе анамнеза особое внимание следует уделить следующим моментам:

- когда и как остро началось заболевание;
- как протекало заболевание с момента его начала;
- имел ли пациент предшествующие заболеванию контакты с больными гриппом;
- проводилась ли вакцинопрофилактика от гриппа;
- принимал ли пациент противовирусные препараты;
- есть ли у пациента какие-либо сопутствующие хронические заболевания или иные состояния (беременность).

При осмотре можно выявить гиперемию, сухость видимых слизистых, инъецированность склер, одышку или затрудненное дыхание.

В диагностике используются различные лабораторные инструментальные исследования.

Клинический анализ крови: без характерных особенностей для больных неосложненными формами гриппа. Используется для определения степени тяжести заболевания, в качестве скрининга на наличие иных острых/неотложных состояний.

Общий анализ мочи: при неосложненном течении гриппа патологии нет; при выраженной интоксикации - увеличение плотности мочи, невыраженная лейкоцитурия, ПУ, цилиндрурия, носящие транзиторный характер.
Биохимический анализ крови: без характерных особенностей для больных неосложненными формами гриппа. Используется в качестве скрининга на наличие иных острых/неотложных состояний, обострений сопутствующих хронических заболеваний. Рекомендовано определение уровней мочевины, креатинина, АЛТ, АСТ, ЛДГ, билирубина, глюкозы.

Исследование газового состава крови: определение парциального давления кислорода (PO_2), углекислого газа (PCO_2), pH, содержания кислорода (O_2CT), насыщения кислородом SaO_2, концентрации HCO_3. Рекомендовано при тяжелом и крайне тяжелом течении гриппа.

Исследование системы гемостаза: рекомендовано при тяжелом и крайне тяжелом течении гриппа: активированное парциальное тромбопластиновое время, ПВ по Квику, тромбиновое время и/или фибриноген.

Исследование электролитного состава крови: рекомендовано при тяжелом и крайне тяжелом течении гриппа.

ПЦР-диагностика: в настоящее время, по рекомендации ВОЗ, молекулярная диагностика является предпочтительным методом выявления вирусов гриппа. ПЦР обладает наибольшей чувствительностью по сравнению с другими известными методами диагностики. Разработаны методики и алгоритмы тестирования, позволяющие определить тип вируса гриппа и расшифровать принадлежность вируса гриппа А к различным субтипам (H1, H3, H1v, H5), а также провести дифференциальную диагностику с возбудителями других респираторных инфекций.

Вирусологический метод: используют для ретроспективной диагностики гриппа, идентификации циркулирующих штаммов, производства вакцин.

Иммунодиагностика: рекомендуется использование быстрых методов детекции вирусных антигенов (иммунохроматографических, иммуносенсорных, флюорометрических) в качестве простых и удобных методов массовой иммунодиагностики, доступных широкой практике. Выявление АТ в сыворотке крови экспресс-методом ИФА, для ретроспективной диагностики - методом реакции пассивной гемагглютинации (парные сыворотки). Серологические методы остаются актуальными в эпидемиологической практике (мониторинг заболеваемости, оценка иммуногенности вакцин, изучение уровня естественного популяционного иммунитета).

Бактериологические методы: бактериологическое исследование крови на стерильность, бактериологическое исследование мокроты для выявления бактериальных очагов, не определяемых клиническими методами, с выявлением возбудителей и их чувствительности к антибиотикам.

Пульсоксиметрия: рекомендуется использование данного метода на всех этапах оказания медицинской помощи больным гриппом с целью ранней диагностики респираторных нарушений.

ЭКГ: рекомендуется всем больным с диагнозом грипп или гриппоподобное заболевание. Выявляются: снижение и зазубренность зубца *P,* снижение зубца *T,* относительное удлинение интервала *Q-T,* удлинение интервала *P-Q.*

Рентгенография (томография)/флюорография: рекомендуется проведение лучевой диагностики легких всем больным с диагнозом грипп или гриппоподобное заболевание. При наличии признаков воспалительных заболеваний придаточных пазух носа рекомендуется проведение соответствующей лучевой диагностики всем больным гриппом вне зависимости от тяжести заболевания. Также рекомендуется при явлениях бронхита и наличии физикальных признаков поражения легочной ткани.

Люмбальная пункция с последующим микроскопическим исследованием спинномозговой жидкости: показана при явлениях менингизма. Патологических изменений ликвора не обнаруживается.

При подозрении на осложнения показана консультация смежных специалистов: врача-невролога (при явлениях ме-нингоэнцефалита), врача-пульмонолога (при признаках пневмонии), врача-гематолога (при геморрагическом синдроме), врача-кардиолога (при присоединении признаков миокардита, острой сердечно-сосудистой недостаточности), акушера-гинеколога (при развитии гриппа при беременности). При развитии неотложных состояний рекомендуются экстренная госпитализация и консультация врача-анестезиолога-реаниматолога.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика гриппа проводится с ОРВИ другой этиологии, с острыми респираторными заболеваниями, вызванными бактериальной флорой, микоплазмами и хламидиями.

Осложнения

В большинстве случаев грипп протекает доброкачественно в течение 2-5 дней, исход благоприятный. Осложнения развиваются у 10 - 15% больных гриппом. Подобные осложненные формы течения заболевания характеризуются рядом неотложных состояний, как правило, являющихся результатом крайне тяжелого, гипертоксического течения инфекции, а также рядом вторичных осложнений.

Наиболее частыми и серьезными осложнениями гриппа являются бактериальные инфекции различной локализации.

Группами риска развития постгриппозных осложнений являются:

■ дети до 2 лет;

■ пожилые люди старше 65 лет;

■ беременные;

■ взрослые и дети с наличием в анамнезе БА, неврологических заболеваний, хронических заболеваний легких, заболеваний сердечно-сосудистой системы, заболеваний крови, эндокринных нарушений (СД), заболеваний почек, печени, метаболического синдрома;

■ лица с иммунодефицитами;

■ лица младше 19 лет, длительно употребляющие ацетилсалициловую кислоту. *Высокий риск тяжелого течения заболевания и возникновения осложнений отмечена в трех группах:*

■ дети до 2 лет;

■ пациенты, имеющие хронические заболевания дыхательной системы;

■ беременные.

Наиболее частыми осложнениями являются пневмонии. Их доля составляет 80-90% всех осложнений гриппа. Пневмонии носят смешанный вирусно-бакте-риальный характер, протекают преимущественно в тяжелой и среднетяжелой формах.

Грипп у пожилых пациентов осложняется пневмонией в 2 раза чаще, чем у лиц молодого и среднего возраста.

Пневмония может развиваться как в период разгара заболевания, так и в период ранней реконвалесценции. У лиц молодого возраста в 60% случаев преобладают ранние внебольничные пневмонии, как правило, вирусной природы, возникающие на 1-5-й день от начала заболевания.
В период реконвалесценции воспалительный процесс в легких обычно обусловлен присоединением различной бактериальной флоры.

Различия бактериальной и вирусной пневмонии представлены в табл. 12.1.

Второе по частоте место занимают осложнения со стороны ЛОР-органов[1] (гаймориты, отиты, фронтиты, синуситы, ангины).

Наличие вегетативной дистонии и общей астении - одна из наиболее характерных черт гриппозной инфекции. Обычно все эти нарушения быстро исчезают после нормализации температуры, но у некоторых больных они сохраняются после

угасания всех клинических проявлений инфекции, т.е. приобретают характер гриппозного осложнения. Симптомы астенизации (общая слабость, потливость, плохой сон, сниженный аппетит, повышенная утомляемость, рассеянное внимание) сочетаются с неустойчивым АД, частым сердцебиением. Нередко бывают нарушения эмоциональной сферы (больные становятся плаксивыми, раздраженными).

[1] ЛОР (от Larynx, Otos, Rhinos) - имеющий отношение к зеву/гортани, уху и носу.

В связи с этим сформировалось понятие «синдром поствирусной астении». Ви-ремия сопровождается инфицированием макрофагов, которые надолго остаются носителями возбудителя, что формирует развитие иммунодепрессии. Синдром поствирусной астении чаще возникает в течение месяца после перенесенного вирусного заболевания. Длительность этого синдрома может составлять годы и зависит как от самого персистирующего вируса, так и состояния макроорганизма и его иммунной системы, а также от качества лечения вирусной инфекции.

Синдром поствирусной астении может сопровождаться психическими расстройствами - от легких депрессий до значительных нарушений поведения. Неврологическая симптоматика при синдроме поствирусной астении включает нарушение чувствительности, вегетативные расстройства и миалгии. Часто больных беспокоят гиперестезия в виде «носков и перчаток», незначительное субфебрильное повышение температуры тела.

Наибольшее внимание обращает на себя феномен нейромиалгии. Боли возникают в изолированной группе мышц и сопровождаются мышечной слабостью и быстрой утомляемостью даже при небольшой физической нагрузке.

Результаты клинических анализов мочи и крови колеблются в пределах нормы. Серологическое обследование нередко позволяет диагностировать перенесенную ранее вирусную инфекцию. Перенесенный грипп вызывает угнетение активности макрофагов и нейтрофилов, в связи с чем формируется синдром дисфункции фагоцитоза. На таком фоне немотивированная усталость, повышение эмоциональной лабильности вызывают недоразумение у врача, который расценивает их как аггравацию.

Таблица 12.1. Характеристика пневмоний при гриппе

Вид пневмонии	Клиническая характеристика	Рентгенологические данные и лабораторные показатели
Первичная вирусная	Начинается как грипп, в первые 24-48 ч, непрерывно прогрессирует, лихорадка 38-40 °С и выше, выраженная одышка, цианоз, скудные объективные данные: небольшой кашель с кровянистой мокротой, сухие и невыраженные влажные хрипы. Смерть может наступить на 4-5-е сутки. По клинической картине соответствует острому респираторному дистресс-синдрому	На рентгенограмме в обоих легких выявляют очаги различной формы и объема, усиление сосудистого рисунка, сетчатую перестройку сосудистого рисунка. Газовый состав крови - резкая гипоксия
Вторичная бактериальная	Развивается после острого периода гриппа. Через 2-3 сут улучшение общего состояния сменяется ухудшением, лихорадкой, появляются кашель с гнойной мокротой, одышка, выслушиваются влажные хрипы в легких, при перкуссии - притупление легочного звука	На рентгенограмме - типичные очаги инфильтрации легочной ткани. Клинический анализ крови: лейкоцитоз с нейтрофилезом и сдвигом формулы влево. Результаты посева мокроты: *Str. pneumoniae, Staph. aureus, Haemophilus influenzae*
Смешанная	Сочетание признаков вирусной и бактериальной инфекции.	На рентгенограмме - типичные очаги инфильтрации легочной ткани. Клинический анализ крови:

	С самого начала заболевания состояние ухудшается. Держится лихорадка, появляются кашель с гнойной мокротой, одышка, выслушиваются влажные хрипы в легких, при перкуссии - притупление легочного звука	лейкоцитоз с нейтрофилезом и сдвигом формулы влево. Результаты посева мокроты: *Str. pneu-moniae, Staph. aureus, Haemophilus influenzae.* В мокроте обнаруживают вирус гриппа А

Лечение

При первичном посещении участковый терапевт должен решить вопрос о госпитализации пациента.

Показания для госпитализации.

1. Тяжелое состояние больного, обусловленное интоксикацией (гипертермия, геморрагический синдром, спутанность сознания, менингизм, бред, гипоксия, НР сердечных сокращений, бледность кожи, уменьшение диуреза, тошнота, рвота).

2. Осложненные формы гриппа (наличие симптомов ДН и/или отека легких, кровохарканье, бронхообструктивный синдром, острый отечный ларингит, пневмония, острое воспаление придаточных пазух носа).

3. Больные из группы риска неблагоприятного развития болезни:

- беременные на любом сроке и в послеродовый период;

- лица с хроническими заболеваниями легких (БА, ХОБЛ);

- лица с хроническими заболеваниями сердечно-сосудистой системы (пороки, ИБС с признаками СН);

- лица с нарушениями обмена веществ (СД, ожирение 2-3-й степени);
- лица с ХБП, хронической болезнью печени, с определенными неврологическими состояниями (включая нейромускульные, нейрокогнитив-ные нарушения, эпилепсию), гемо-глобинопатиями или угнетенным иммунным состоянием, либо с первичными иммуносупрессивными состояниями, такими как ВИЧ-инфекция, либо с вторичными им-мунодефицитными состояниями вследствие приема иммуносупрес-сорных медикаментов или злокачественных новообразований;

- дети, получавшие ацетилсалициловую кислоту для лечения хронического заболевания;

- лица в возрасте 65 лет и старше.

4. Пациенты из географически удаленных районов.

Согласно рекомендациям ВОЗ, *признаками и симптомами прогрессирующего*

течения гриппа, требующими срочного пересмотра схемы ведения больного, являются следующие.

1. Признаки и симптомы, свидетельствующие об ухудшении снабжения организма кислородом или сердечно-легочной недостаточности:

- одышка (при движении или в состоянии покоя), затрудненное дыхание, синюшность, кровянистая или окрашенная мокрота, боль в груди и пониженное кровяное давление;

- у детей: частое или затрудненное дыхание;

- гипоксия, определяемая по показаниям пульсоксиметра.

2. Признаки и симптомы, свидетельствующие об осложнениях со стороны

ЦНС:

- измененное психическое состояние, бессознательное состояние, сонливость или трудности с пробуждением и периодические или постоянные конвульсии (судороги), спутанность сознания, сильная слабость или паралич.

3. Подтверждение наличия устойчивой репликации вируса или вторичной бактериальной инфекции, основанное на результатах лабораторных исследований или клинических признаков (например, сохранение постоянной высокой температуры тела и других симптомов более 3 дней).

4. Тяжелое обезвоживание, проявляющееся в пониженной активности, головокружении, сниженном диурезе и вялости.

Основные принципы комплексной терапии гриппа.

Строгое соблюдение правил назначения стартовой терапии позволяет предупредить развитие осложнений гриппозной инфекции.

Основные приоритеты стартовой терапии.

1. Как можно более раннее назначение этиотропных препаратов с доказанной противовирусной активностью (с учетом резистентности циркулирующих штаммов вируса).

2. Назначение противовоспалительных препаратов.

3. Дезинтоксикационная терапия, назначение антиоксидантов.

4. Своевременное назначение антибиотиков. В случае сочетания гриппозной инфекции с синуситами и ангиной (также при высокой частоте этих заболеваний в анамнезе) антибиотики назначают в рамках стартовой терапии.

Противовирусная терапия. Основные препараты представлены в табл. 12.2.

Таблица 12.2. Основные препараты для лечения и профилактики гриппа

Препараты	Лечебная схема	Экстренная профилактика
Осельтамивир	*По 75 мг 2 р/сут (суточная доза 150 мг) в течение 5 дней (с учетом назначения препарата в первые 2 дня от начала заболевания)*	*75 мг 1 р/сут в течение 10 дней*
Занамивир	*По 2 ингаляции (2 по 5 мг) 2 р/сут в течение 5 дней*	*По 2 ингаляции (2 по 5 мг) 1 р/сут (суточная доза 10 мг) в течение 10 дней*
Умифеновир	*По 200 мг 4 р/сут каждые 6 ч в течение 5 дней*	*По 200 мг 1 р/сут в течение 10-14 дней*
Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный	*Взрослым по 3 капли в каждый носовой ход (разовая доза - 3000 МЕ) 5-6 раз в день в течение 5 дней; детям - по 1-2 капли (разовая доза - 1000-2000 МЕ) до 5 раз в день в течение 5 дней*	*В разовой возрастной дозировке 2 раза в день; при необходимости профилактические курсы повторяют*
Имидазолилэтанамид пентандиовой кислоты	*По 90 мг 1 р/сут в течение 5 дней*	*По 90 мг 1 р/сут в течение 5 дней*
Метилтионитрооксодигидротриазолотриазинид натрия	*По 250 мг 3 р/день в течение 5 дней*	
Тилорон	*По 125 мг в первые 2 дня, затем по 125 мг через день (курсовая доза 750 мг)*	
Кагоцел♠	*В первые 2 дня - 24 мг (2 таблетки) 3 р/сут, следующие 2 дня - по 12 мг (1 таблетка) 3 р/сут (курсовая доза 216 мг)*	*Циклический прием: 24 мг 1 р/сут в течение 2 дней + 5-дневный перерыв: курс от 1 нед до нескольких месяцев*

Препараты интерферонов и индукторы интерферонов могут назначаться с первых часов заболевания, а также в период реконвалесценции. При первых признаках заболевания гриппом или ОРВИ интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный применяют интраназально в возрастной дозировке в течение 5 дней до 5-6 раз в день. Для профилактики гриппа и ОРВИ препарат интерферона альфа-2b закапывают в разовой возрастной дозировке 2 раза в день.

Симптоматическая терапия назначается при необходимости купирования отдельных симптомов заболевания с целью профилактики осложнений и улучшения самочувствия больного.

В качестве противовоспалительной и жаропонижающей терапии рекомендуется назначение одного из перечисленных препаратов (ингибиторы ЦОГ): *ибупрофен* - по 200-400 мг 3-4 р/сут в течение 3-5 дней (максимальная суточная доза - 1200 мг); *целекоксиб* - 100-200 мг 2 р/день в течение 3-5 дней (максимальная рекомендованная суточная доза при длительном приеме - 400 мг); *на-проксен* - 250-500 мг 2 р/сут в течение 3-5 дней (максимальная разовая доза - 500 мг, максимальная суточная доза - 1750 мг).
Показаниями для использования дополнительных жаропонижающих средств являются абсолютные цифры термометрии (выше 38-38,5 °С), выраженные мозговые и сердечно-сосудистые нарушения. В подобных случаях предпочтение следует отдавать *парацетамолу* - 500-1000 мг до 4 р/день (не более 4 г/сут). *АГП:*

Хлоропирамин внутрь во время еды

по 25 мг 3-4 р/сут (до 150 мг/сут); Дифенгидрамин внутрь во время еды

по 30-50 мг 1-3 р/сут; Дезлоратадин внутрь, независимо от

приема пищи, по 5 мг/сут. Отхаркивающие средства рекомендуются пациентам с влажным кашлем: *Ацетилцистеин по 200 мг 3 р/сут после еды; Гвайфенезин по 200-400 мг (10-20 мл) 3-4 р/сут после еды; Бромгексин по 8 мг (1-2 таблетки) 3-4 р/сут;* Амброксол *по 30 мг 3 р/сут.*

Отхаркивающие средства не рекомендуется применять одновременно с противокашлевыми средствами, что может за счет подавления кашлевого рефлекса способствовать застою мокроты. Для больных среднетяжелыми и тяжелыми формами гриппа возможно в/в и ингаляционное введение отхаркивающих средств в сочетании с *β-адреномиметиками* сальбутамол).

Противокашлевые средства рекомендуются больным с сухим непродуктивным кашлем: *бутамират* перорально по 15 мл 4 р/сут.

Примерная схема терапии гриппа.

1. *Противовирусная терапия: Осельтамивир по 75 мг 2 р/сут (суточная доза 150 мг) в течение 5 дней или*

Занамивир по 2 ингаляции (2 по 5 мг) 2 р/сут в течение 5 дней или

Умифеновир по 200 мг 4 р/сут каждые 6 ч в течение 5 дней.

2. *Жаропонижающие препараты (при температуре выше 38-38,5 °С):*

Ибупрофен - *по 200-400 мг 3-4 р/сут в течение 3-5 дней или*

Целекоксиб - *100-200 мг 2 р/день в течение 3-5 дней или Напроксен* - *250-500 мг 2 р/сут в течение 3-5 дней или*

Парацетамол - *500-1000 мг до 4 р/день (не более 4 г/сут).*
3. *АГП:*

Хлоропирамин - внутрь во время еды по 25 мг 3-4 р/сут или Дифенгидрамин - внутрь во время еды по 30-50 мг 1-3 р/сут или Дезлоратадин - внутрь, независимо от приема пищи, по 5 мг/сут.

4. *Отхаркивающие средства рекомендуются пациентам с влажным кашлем:*

Ацетилцистеин по 200 мг 3 р/сут после еды или Гвайфенезин по 200-400 мг (10-20 мл) 3-4 р/сут после еды или Бромгексин по 8 мг (1-2 таблетки) 3-4 р/сут или Амброксол по 30 мг 3 р/сут.

5. *Противокашлевые средства рекомендуются больным с сухим непродуктивным кашлем:*

Бутамират перорально по 15 мл 4 р/сут.

Осложнения и побочные эффекты лечения

При использовании занамивира могут развиваться бронхоспазм и/или ухудшение функции дыхания, в том числе у пациентов без предшествующих заболеваний в анамнезе.

Острые респираторные вирусные инфекции

ОРВИ («острые респираторные вирусные заболевания») - собирательное понятие, которое включает ряд заболеваний преимущественно верхних ДП вирусной этиологии, которые рассматриваются в настоящем документе.

Эпидемиология

ОРВИ являются антропонозными заболеваниями. Источником инфекции являются больные с клинически выраженными, стертыми формами болезни, здоровые вирусоносители. Основной механизм передачи - аэрозольный, в ряде случаев вероятны также контактно-бытовой и фекально-оральный механизмы передачи.

Этиология и патогенез

Основными возбудителями ОРВИ являются вирусы парагриппа, респираторно-синцитиальный вирус, аденовирусы, риновирусы, коронавирусы человека, в том числе коронавирус, вызывающий тяжелый острый респираторный синдром.

Основные стадии патогенеза острых респираторных вирусных инфекций:

- адгезия и внедрение возбудителя в клетки эпителия ДП и его репродукция;
- формирование интоксикационного синдрома и токсико-аллергических реакций;
- развитие воспалительного процесса в дыхательной системе;
- обратное развитие инфекционного процесса, формирование иммунитета.

Классификация

Клиническая классификация (общая) ОРВИ.

А. По течению:

1) типичное (манифестное);

2) атипичное (бессимптомное, стертое).

В. По тяжести:

1) легкая степень тяжести;

2) средняя степень тяжести;

3) тяжелая степень;

4) очень тяжелая степень.

C. По характеру течения:

1) неосложненное;

2) осложненное (специфические осложнения, осложнения, вызванные вторичной микрофлорой, обострение хронических заболевания).

D. По длительности течения:

1) острое (5-10 дней);

2) подострое (11-30 дней);

3) затяжное (более 30 дней).

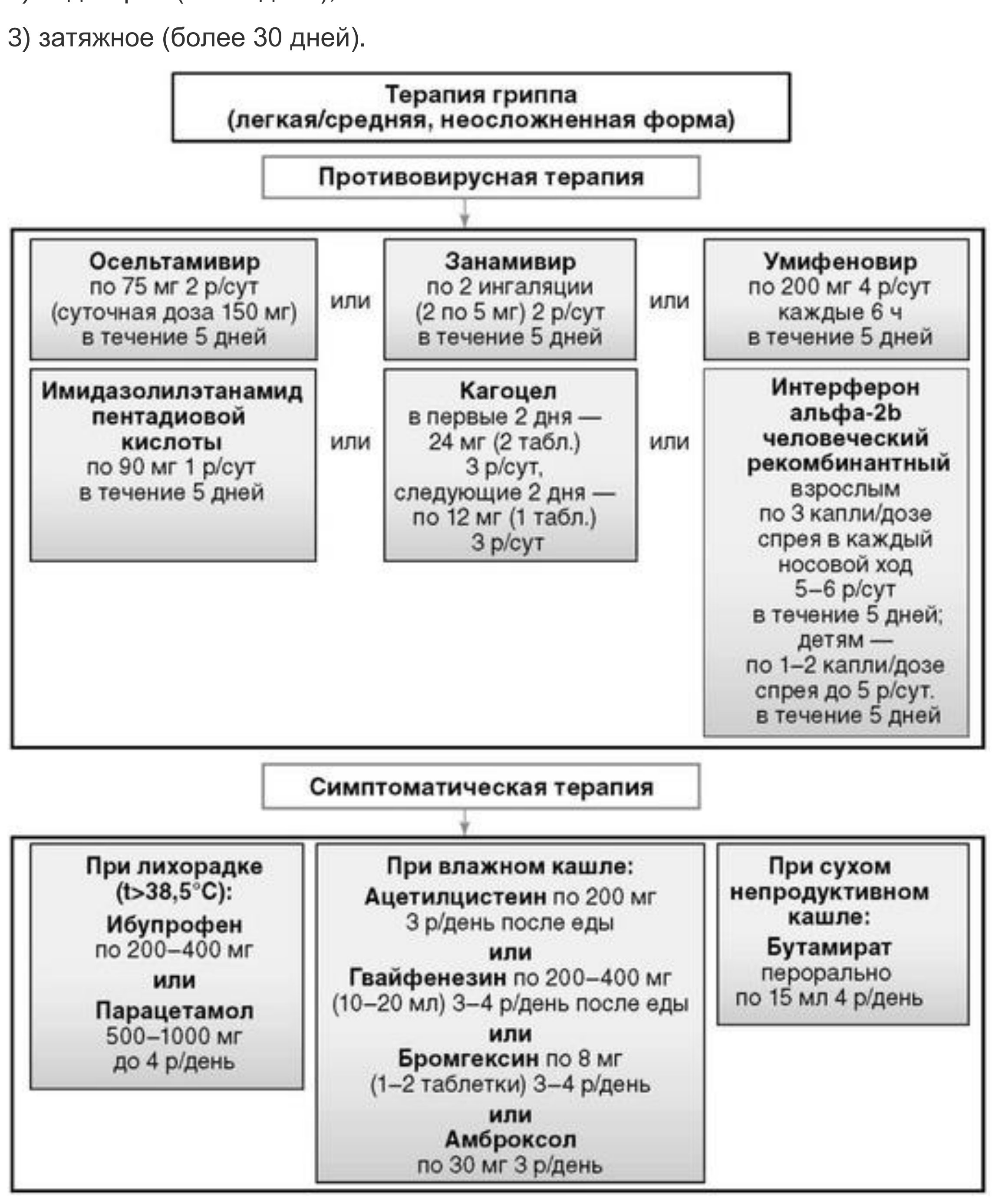


Рис. 12.1. Лечение гриппа

Клиническая картина

Инкубационный период при ОРВИ, вызванных наиболее распространенными инфекционными агентами, составляет от 1 до 14 сут.

Заболевание, как правило, начинается остро с появления *синдрома интоксикации* (повышения температуры тела до субфебрильных или фебрильных цифр, общей слабости, ГБ, боли в мышцах и суставах), а также *катарального* (катарально-респи-раторного) *синдрома* - развития кашля, насморка, в некоторых случаях конъюнктивита. Возможно развитие *лимфопролиферативного синдрома,* который проявляется лимфаденопатией, реже развивается гепатомегалия (аденовирусная инфекция).

Ниже представлены основные возбудители ОРВИ и клинические синдромы, вызываемые ими (табл. 12.3).

Таблица 12.3. Клинические синдромы при острой респираторной вирусной инфекции

Возбудители	Возможные проявления
Вирусы парагриппа	Ларингит, ринофарингит, ложный круп
Респираторно-синцитиальный вирус	Бронхит, бронхиолит
Аденовирусы	Фарингит, тонзиллит, бронхит
Риновирусы	Ринит, фарингит
Коронавирусы человека	Ринофарингит, бронхит
Коронавирус (тяжелый острый респираторный синдром)	Бронхит, бронхиолит, респираторный дистресс-синдром

Сходство симптоматики гриппа и ОРВИ затрудняет клиническую диагностику и ведет к огромному числу ошибок. Целый ряд заболеваний при наличии повышенной температуры тела и катарального синдрома могут быть приняты за ОРВИ, особенно в период сезонного подъема.

Парагрипп. У большинства больных парагрипп протекает как кратковременное заболевание без выраженной общей интоксикации. Заболевание развивается подостро на фоне температуры 37,5-38 °С. В клинической картине преобладают признаки поражения верхних отделов респираторного тракта. Наиболее частые проявления парагриппа: боли и першение в горле, грубый «лающий» кашель, чувство жжения по ходу трахеи, охриплость и осиплость голоса, заложенность носа, которая сменяется ринореей. Ларингит и трахеит у взрослых встречаются редко, чаще бывают у детей и подростков (так называемый ложный круп). При осмотре СО носа гиперемирована и отечна, мягкое нёбо и задняя стенка глотки неярко гиперемированы.

Аденовирусная инфекция. Аденовирусная инфекция регистрируется в течение всего года. Наиболее восприимчивы к инфекции дети в возрасте от 6 мес до 5 лет. Клиническая картина аденовирусной инфекции многообразна. Заболевание начинается довольно остро: с озноба, подъема температуры тела до 38-39 °С, умеренной ГБ, ноющих болей в суставах, мышцах. Беспокоят заложенность носа и необильные серозные выделения,

которые быстро становятся серозно-слизистыми, а позже могут приобрести слизисто-гнойный характер. Могут отмечаться боли в горле, кашель - чаще влажный. Симптомы интоксикации умеренно выраженные. При осмотре больного отмечаются гиперемия и одутловатость лица, часто развивается конъюнктивит с обильным слизистым отделяемым, сопровождающийся резью и болью в глазах. У таких больных отмечаются отек век, резкое сужение глазной щели, гиперемия конъюнктивы, возможны кровоизлияния. Слизистая ротоглотки умеренно гиперемирована, задняя стенка глотки отечная и бугристая. Миндалины покрыты рыхлым налетом в виде точек и островков, которые легко снимаются. Возможны мелкоочаговые вирусные пневмонии, а также поражение ЖКТ.

Респираторно-синцитиальная инфекция. Респираторно-синцитиальная инфекция распространена повсеместно и регистрируется круглый год. Наибольший подъем заболеваемости регистрируется зимой и весной. Характерно поражение нижних отделов ДП. У взрослых болезнь в большинстве случаев протекает в виде легкого респираторного заболевания с постепенным началом. Признаки интоксикации выражены слабо. Отмечаются ринорея, боль в горле, кашель. Температура тела обычно субфебрильная. При осмотре определяется незначительная гиперемия нёба, дужек, задней стенки глотки. Постоянным и ведущим симптомом заболевания является сухой приступообразный навязчивый кашель.
При тяжелом течении возникает одышка экспираторного типа. При перкуссии легких отмечаются участки с коробочным оттенком звука, чередующиеся с участками притупления. Аускультативно на фоне жесткого дыхания большое количество сухих мелкопузырчатых хрипов. На рентгенограмме отмечается усиление легочного рисунка с участками эмфиземы.

Риновирусная инфекция. Клинический диагноз устанавливается при наличии выраженного ринита и умеренной интоксикации. Заболевание обычно начинается остро: при нормальной или субфебрильной температуре тела у больного появляется чувство недомогания, тяжести в голове, «тянущие» боли в мышцах. Одновременно развивается катаральный синдром: чихание, чувство саднения, першения в горле. Ведущим симптомом является насморк с обильными серозными выделениями, которые сначала имеют водянистый характер, а потом - слизистый. Характерны заложенность носа, затруднение носового дыхания. У больных появляется чувство тяжести в области ОНП, ощущение заложенностей ушей, снижаются обоняние, вкус, слух. Кожа около носовых ходов ма-церирована.

Реовирусная инфекция. Для клинической картины этого заболевания характерно появление симптомов поражения верхних ДП и ЖКТ. Больные жалуются на слабость, познабливание, умеренную ГБ, насморк и кашель. У некоторых пациентов отмечаются рвота и диарея, боли в животе. Температура тела субфебрильная. Симптомы интоксикации умеренные. При осмотре определяются инъекция сосудов склер и конъюнктивы, диффузная гиперемия слизистой ротоглотки. У части больных наблюдается полиморфная экзантема. Над легкими выслушивается жесткое дыхание, сухие хрипы. При пальпации живота отмечается урчание, иногда болезненность в правой подвздошной области. Нередко наблюдается увеличение печени.

Коронавирусная инфекция. Регистрируется в течение всего года, чаще всего осенью и весной, у детей протекает клинически более выраженно, чем у взрослых. У большинства отмечаются симптомы поражения ЖКТ, чаще с первых часов болезни и нередко на фоне предшествующего катарального синдрома. Часто отмечается увеличение шейных лимфатических узлов. Коронавирусы являются частыми возбудителями внутрибольничных инфекций.

Диагностика

Диагностика ОРВИ у взрослых производится путем сбора анамнеза, клинического осмотра, лабораторных и специальных методов обследования и направлена на определение нозологии и клинической формы, тяжести состояния, выявление осложнений и показаний к лечению, а также на выявление в анамнезе факторов, которые препятствуют немедленному началу лечения или требуют коррекции лечения в зависимости от сопутствующих заболеваний.

Лабораторная диагностика проводится не всем больным ОРВИ, а только с учетом имеющихся показаний (табл. 12.4).

Таблица 12.4. Методы диагностики

Метод	Показания
Гематологический	Пациенты с клиническими симптомами ОРВИ для подтверждения нозологии и определения степени тяжести
Биохимический общетерапевтический	Пациенты с клиническими симптомами тяжелой ОРВИ, аденовирусной инфекции
Молекулярно-генетический метод (ПЦР)	Пациенты с клиническими симптомами ОРВИ для определения нозологии
Серологический [ИФА, реакция связывания комплемента (РСК), реакция торможения гемагглю-тинации, реакция пассивной гемагглютинации, реакция иммунофлюоресценции]	Пациенты с клиническими симптомами ОРВИ для определения нозологии и клинической формы

Инструментальная диагностика проводится только при развитии осложнений.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальный диагноз ОРВИ представлен в табл. 12.5.

Таблица 12.5. Дифференциальный диагноз острой респираторной вирусной инфекции

	Грипп	Парагрипп	Аденовирус	Респираторная инфекция	Риновирус
Подъем заболеваемости	Зима	Осень, зима	Осень, зима, весна	Зима, весна	Осень, весна
Начало заболевания	Внезапное, интоксикация, лихорадка	Постепенное	Острое	Чаще острое	Острое
Лихорадка	>38,0 °C	>38,0 °C	>38,0 °C	<37,5 °C	<37,5 °C
Интоксикация	Выраженная	Умеренная	Умеренная или выраженная	Умеренная	Слабая

Лечение

Лечение проводится в амбулаторных условиях или условиях стационара, в зависимости от тяжести состояния.

В амбулаторных условиях проводят лечение больных с легкой и среднетяжелой формами ОРВИ. В случае безуспешности проводимого лечения или его невозможности в амбулаторных условиях рассматривается вопрос о госпитализации в стационар.

Для оказания медицинской помощи можно использовать только те методы, медицинские изделия, материалы и ЛС, которые разрешены к применению в установленном порядке.
На выбор тактики лечения оказывают влияние следующие факторы:

■ период болезни;

■ тяжесть заболевания;

■ возраст больного;

■ наличие и характер осложнений;

■ доступность и возможность выполнения лечения в соответствии с необходимым видом оказания медицинской помощи.

Немедикаментозная терапия включает:

■ постельный режим на период лихорадки;

■ диета - обильное питье, легкоусвояемая пища.

Медикаментозная терапия.

Терапия проводится при легкой и среднетяжелой формах ОРВИ в амбулаторных условиях:

■ при наличии у больного факторов риска неблагоприятного течения (очагов хронической инфекции, простудных факторов);

■ при ухудшении состояния в первые 72 ч или отсутствии от немедикаментозной и симптоматической терапии.

При неосложненных ОРВИ без факторов риска проводится только симптоматическая терапия.

■ *Жаропонижающие препараты при температуре выше 38,5 С: парацетамол - 500 мг до 4 р/день (не более 4 г/сут); если необходимо достичь еще и противовоспалительного эффекта, назначают ибупрофен - по 200-400 мг 3-4 р/сут в течение 3-5 дней (максимальная суточная доза - 1200 мг).*

■ *При продуктивном кашле для улучшения отхождения мокроты назначают муколитики и отхаркивающие препараты:*

■ *ацетилцистеин по 200 мг 3 р/сут после еды или*

■ *бромгексин по 8 мг (1-2 таблетки) 3-4 р/сут или*

■ *амброксол по 30 мг 3 р/сут.*

Противокашлевые средства рекомендуются больным с сухим непродуктивным кашлем - бутамират перорально по 15 мл 4 р/сут.

Для экстренной профилактики и лечения ОРВИ легкой и средней степени тяжести могут назначаться препараты интерферона альфа-2b. При первых признаках заболевания интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный применяют интраназально в возрастной дозировке в течение 5 дней до 5-6 раз в день. Для профилактики - в разовой возрастной дозировке 2 раза в день. Необходимость, целесообразность и показания для назначения антибиотиков при ОРВИ обусловлены развитием острого тонзиллита как вирусно-бактериальной микстинфекции.

Литература

1. Клинические рекомендации. Острые респираторные вирусные инфекции у взрослых. М., 2014. 69 с.

2. Ситников И.Г., Еганян Г.А., Гроппа Л.Г. и др. Лечение ОРВИ и гриппа в рутинной клинической практике: результаты промежуточного анализа неинтервенционного, открытого, проспективного, наблюдательного исследования // Лечащий врач. 2015. № 9.С. 95-99.

3. Федеральные клинические рекомендации: грипп у взрослых. 2017. 72 с.

4. Чучалин А.Г., Шестакова И.В., Тюрин И.Е. и др. Методические рекомендации по диагностике и лечению гриппа. М, 2016. 29 с.

Герпесвирусные инфекции

Герпесвирусные инфекции - это заболевания, вызываемые вирусами семейства *Herpesviridae,* характеризующиеся поражением кожи, слизистых оболочек, нервной системы, глаз, внутренних органов, мочеполовой системы, а также

длительной персистенцией в организме человека и проявляющиеся в латентной, острой или хронической формах в условиях возникновения иммунодефицита. По данным ВОЗ, около 90% населения земного шара инфицировано одним или несколькими герпесвирусами, находящимися в латентном состоянии, заражение которыми произошло в большинстве случаев в раннем детском возрасте. Первичное инфицирование у 80% зараженных протекает бессимптомно, АТ в сыворотке крови обнаруживаются через несколько дней. На фоне первичных и вторичных иммунодефицитов, стрессовых факторов, эндокринных нарушений герпесвирус переходит из латентного состояния в стадию репликации и экспрессии вирусных белков, вызывая манифестную форму. В настоящее время семейство *Herpesviridae* насчитывает более 100 антигенных серотипов вируса, из которых 8 типов являются патогенными для человека (табл. 12.6).

Простой герпес у взрослых

Простой герпес - заболевание, возникающее в результате инфицирования ВПГ 1-го или 2-го антигенных типов, характеризующееся появлением одиночных или сгруппированных везикулярных высыпаний величиной 1-4 мм на коже и/или слизистых оболочках на отечно-эритематозном основании, протекающее с возможным поражением внутренних органов, полиморфизмом клинических проявлений и хроническим течением с тенденцией к рецидивированию.

Эпидемиология

По оценкам экспертов, во всем мире ВПГ-1 инфицированы около 3,7 млрд человек в возрасте до 50 лет (67% населения), а ВПГ-2 инфицировано около 417 млн человек в возрасте от 15 до 49 лет (11%). Согласно данным ВОЗ, смертность от герпетических энцефалитов и диссеминированных форм болезни (15,8%) занимает 2-е место после гриппа (35,8%) в общей структуре инфекционных заболеваний.

Генитальный герпес занимает 2-е место среди вирусных ИППП, после папилломавирусной инфекции.

Таблица 12.6. Классификация патогенных для человека вирусов семейства *Herpesviridae* и их клиническая характеристика

Герпесвирусы человека	Краткое обозначение	Клинические формы инфекции
Вирус простого герпеса 1-го типа	ВПГ-1 (HSV-1)	Орально-лабиальный герпес. Генитальный герпес. Офтальмогерпес. Герпетический энцефалит
Вирус простого герпеса 2-го типа	ВПГ-2 (HSV-2)	Генитальный герпес. Неонатальный герпес. Герпетический менингит
Вирус герпеса человека 3-го типа (вирус ветряной оспы - опоясывающего герпеса)	ВВО-ОГ (VZV)	Ветряная оспа. ОГ
Вирус герпеса человека 4-го типа (вирус Эпштейна-Барр)	ВЭБ (EVB)	Инфекционный мононуклеоз. Назофарингеальная карцинома. Лимфома Беркитта. Волосатая лейкоплакия
Вирус герпеса человека 5-го типа (цитомегаловирус)	ЦМВ (CMV)	Ретинит. Колит, холангит. Пневмония. Гепатиты. Сиаладениты
Вирус герпеса человека 6-го типа	ВГЧ-6А (HHV-6A) ВГЧ-6В (HHV-6B)	Розеолезная сыпь. ВГЧ-6В - внезапная экзантема. ВГЧ-6А - связь с лимфопроли-феративными заболеваниями. Возможен гепатит. Возможна пневмония улиц с иммунодефицитом. Энцефалит, энцефаломиелит
Вирус герпеса человека 7-го типа	ВГЧ-7 (HHV-7)	Розеолезная сыпь. У детей - экзантема
Вирус герпеса человека 8-го типа (с саркомой Капоши ассоциированный человеческий вирус)	ВГЧ-8 (HHV-8, KSHV)	Саркома Капоши у ВИЧ-серонегативных людей. Саркома Капоши, ассоциированная с ВИЧ-инфекцией и СПИДом. Лимфома первичного экссудата. Болезнь Кастлемана

Всего пациентов с генитальным герпесом в России - около 8 млн. Около трети женщин детородного возраста инфицированы ВПГ-2.

Частота регистрации неонатального герпеса за последние 30 лет возросла в 4 раза. Частота неонатального герпеса, по разным данным, составляет от 1:2500 до 1:60 000.

Источник инфекции - *больные люди и вирусоносители.*

Основной путь передачи-*контактный.* ВПГ может присутствовать в различных биологических жидкостях организма: в слюне, моче, сперме, секретах из шейки матки, уретры, влагалища, отделяемом из носоглотки, слезной жидкости, в крови, ликворе, везикулярной жидкости высыпаний и др. Входными воротами для вируса являются слизистые губ, ротовой полости, носоглотки, гениталий, конъюнктивы глаз, а также кожа. Уровень риска заражения герпесом повышается при травматизации слизистых, например, при заболеваниях урогенитального тракта, сопровождающихся нарушением интакт-ности слизистых и развитием язв, эрозий и трещин.

Инфицирование происходит при попадании вируссодержащих биологических жидкостей на слизистые при интимных контактах: *половым путем* (генито-генитальные, генитоанальные, орогенитальные контакты), при поцелуях. Возможна аутоинокуляция - механический перенос вируса из герпетического очага в другие места, например, занос руками вируса из полости рта при герпетическом стоматите на конъюнктиву глаза, в область гениталий, на любые участки тела через микроповреждения кожи.

Присутствие вируса в слюне обеспечивает возможность его передачи *воздушно-капельным путем,* хотя этот путь заражения к ведущим не относится.

К горизонтальным путям передачи следует отнести *ятрогенные:* гемотрансфузионный, трансплантационный.

Вертикальный механизм заражения включает внутриутробное инфицирование плода через материнскую кровь, а также восходящим путем (из инфицированной шейки матки в полость матки беременной). Наиболее часто заражение плода ВПГ происходит во время родов при прохождении плода через инфицированный родовой канал. Риск инфицирования плода может достигнуть 50% при развитии первичного генитального герпеса у беременной до 6 нед перед родами, при рецидиве генитального герпеса риск инфицирования плода оценивается в 3-5%.

Этиология и патогенез

ВПГ 1-го и 2-го типов *(Herpes simplex virus)* - вирусы семейства *Herpesviridae* подсемейства *Alphaherpesvirinae,* содержащие ДНК.

Основными звеньями патогенеза герпетической инфекции являются:

■ тропизм ВПГ к эпителиальным и нервным клеткам, обусловливающий полиморфизм клинических проявлений герпетической инфекции;

■ инфицирование сенсорных ганглиев вегетативной нервной системы;

■ пожизненная персистенция ВПГ. *Первый этап патогенеза* приобретенной герпетической инфекции - абсорбция и размножение вируса в месте инокуляции (у входных ворот инфекции):

на слизистых оболочках полости рта, красной кайме губ, верхних ДП, конъюнктивы, половых органов, где появляются типичные пузырьковые высыпания. С током лимфы и крови ВПГ заносится в лимфатические узлы, различные внутренние органы.

Второй этап - проникновение ВПГ неврогенным путем в сенсорные (симпатические) регионарные нервные ганглии, где он пожизненно сохраняется в латентном состоянии. ВПГ-1, вызывающий, как правило, поражение слизистой ротовой полости,

носоглотки, губ, сохраняется в чувствительных ганглиях тройничного нерва (в гассеровом узле) и других череп-номозговых нервов. ВПГ-2, вызывающий преимущественно поражение гениталий, промежности, анальной области, нижних конечностей, ягодиц, персистирует в ганглиях пояснично-крестцового отдела позвоночника. Распространение ВПГ в центробежном направлении во время рецидива определяет анатомическое постоянство очагов поражения при рецидивах герпеса.

Рецидив герпеса связан с его реактивацией под воздействием неблагоприятных внешних факторов (стресс, переохлаждение, ослабление организма, недостаточность питания, бактериальные заболевания, чрезмерное пребывание на солнце), реже самостоятельно.

Особенности противогерпетического иммунитета: нестерильный (вирус не элиминируется из организма), типоспецифический (преимущественно против соответствующего типа вируса), частично перекрестный.

Классификация

По степени тяжести инфекцию, вызванную ВПГ, классифицируют на легкую, средней тяжести и тяжелую. Выделяют 2 стадии: неактивную и активную (с клиническими проявлениями и бессимптомную). По длительности присутствия вируса в организме выделяют острую, хроническую и медленную инфекцию. По форме инфекционного процесса инфекция может быть латентной (бессимптомное носительство), локализованной (один очаг поражения), распространенной (два и более очага поражения) и генерализованной (висцеральной, диссеминированной). По наличию осложнений инфекция ВПГ может быть осложненной и неосложненной (рис. 12.2).

Рис. 12.2. Классификация простого герпеса по механизму инфицирования, клиническим проявлениям и локализации

Простой герпес классифицируют по форме инфекции.

1. Первичная инфекция: развивается после заражения вирусом не инфицированного ранее человека. В крови пациентов АТ к ВПГ до развития герпетической инфекции не выявляются. Инфекция сопровождается появлением противовирусных АТ (сероконверсией), 4-кратным нарастанием концентрации IgG. 2. Первичная клиническая инфекция:

- первичная субклиническая инфекция (характеризуется бессимптомной секрецией вируса);

- первичная инфекция с одиночным местом внедрения вируса (например, через слизистую гениталий или ротовой полости);
- первичная инфекция с множественными входными воротами инфекции (слизистая гениталий, ротовой полости, сосков молочных желез, кожные покровы промежности, ягодиц, внутренней поверхности бедер, пе-рианальной области и т.д.); - аутоинокуляция (механический перенос вируса у инфицированного с одного участка на другие участки тела, например, из ротовой полости на гениталии).

3. Латентная инфекция [неактивная стадия инфекции; вирус не обнаруживается в биологических материалах (слюне, моче, секретах гениталий), но сохраняется в виде ДНК-белкового комплекса в нервных ганглиях].

4. Первый эпизод герпеса (впервые выявленные клинические проявления герпеса у ранее инфицированных лиц).

5. Рецидив герпеса (повторно регистрируемые клинические проявления герпеса).

6. Коинфекция (субклиническая и клиническая; инфицирование одновременно двумя вирусами).

7. Суперинфекция (субклиническая и клиническая; наслоение одной инфекции на другую - например, заражение ВПГ-2 половым путем лица, страдающего герпетическим стоматитом, вызванным ВПГ-1).

Клиническая картина

Основным характерным признаком инфекции ВПГ является *везикулярная сыпь.* Первоначально отмечаются локальные продромальные симптомы, предшествующие появлению характерных изменений (боль, жжение, зуд, онемение) → папула на месте воспаления → везикула (может преобразоваться в пустулу) → эрозия или язва. При первичных инфекциях быстрая динамика образования сыпи со склонностью к слиянию. При рецидивирующих инфекциях продромальные симптомы выражаются более интенсивно, а изменения сконцентрированы на меньшей площади, и их количество тоже меньше. Часто наблюдается увеличение региональных лимфатических узлов.

Герпес СО полости рта и глотки (до 85% - ВПГ-1). Первичная инфекция может протекать бессимптомно. *Острый стоматит и гингивит:* типичен для маленьких детей; редко у взрослых; инкубационный период 1-26 сут (обычно 6-8 сут); внезапное начало, высокая лихорадка, слабость, миалгии, аденопатия длительностью 3-14 дней; отек, покраснение, болезненность десен; везикулы, эрозии, язвы на твердом, мягком нёбе, деснах, языке, губах, тканях лица. У больных с иммунодефицитом может развиться некротическое поражение слизистых. Острые симптомы сохраняются в течение 5-7 дней, заживление ран наступает через 2 нед. Вирус выделяется вместе со слюной в течение 3 нед. *Острый фарингит и тонзиллит:* чаще у взрослых; первоначально лихорадка, плохое самочувствие, ГБ, боль в горле, мышечная боль, затем везикулы появляются на миндалинах и задней стенке глотки, которые трескаются, образуя серые эрозии и язвы (афты), изменения на губах возникают

редко (менее 10% больных). Рецидивирующая инфекция - обычно *герпес губ* (ВПГ-1, реже ВПГ-2), рецидивы в среднем 2 раза в год, у некоторых ежемесячно. Пик выделения вируса в течение первых 24 ч (может сохраняться даже до 5 дней).

Генитальный герпес (до 85% - ВПГ-2). Инкубационный период обычно 3-7 дней (1-21). Возможны генерализованные симптомы: лихорадка, головная и мышечная боль. Местные симптомы сохраняются около 16-20 дней: везикулы у мужчин на половом члене, реже на мошонке или внутренней поверхности бедра; у женщин изменения на половых губах, промежности, иногда на внутренней поверхности бедра, во влагалище и на шейке матки; проктит, боль, слизистое отделяемое из уретры или влагалища, увеличение и болезненность паховых лимфатических узлов, нарушения мочеиспускания.

Офтальмогерпес: кожные изменения могут захватывать конъюнктиву, веки, роговицу глаза (язвы, обычно вследствие автоинокуляции), что может приводить к образованию рубцов роговицы вплоть до потери зрения.
Кожный герпес: кожные изменения редко появляются за пределами лица и половых органов. *Герпетический пана-*

риций: внезапное начало, отек, эритема, боль и везикулопустулезные изменения на подушечке пальца или пальцев. *«Герпес спортсменов-борцов»:* у спортсменов, занимающихся контактным видом спорта, обычно на коже грудной клетки, ушей, лица и рук. *Герпетическая экзема:* особенный вид инфекции у больных ато-пическим дерматитом (АтД); обобщенная везикулезная сыпь, значительное усиление изменений (может быть опасным для жизни).

Герпетический энцефалит: в основном встречается после инсульта или повреждения гематоэнцефалического барьера, протекает с нарушением сознания, афазией, судорогами, часто приводит к изменениям личности и когнитивным нарушениям; летальность до 30%. У 30% больных при первичной инфекции ВПГ-2 наблюдаются менингеальные симптомы, у 5% - менингит с легким течением.

Диагностика

Диагноз устанавливается на основании клинических проявлений. При сборе анамнеза рекомендовано обратить внимание на факт контакта с больным простым герпесом, эпизоды простого герпеса в анамнезе с характерной повторяющейся локализацией высыпаний для каждого пациента *(locus minoris).*

Лабораторные методы исследования используются для уточнения этиологии заболевания и прогноза рецидивов, при атипичных формах заболевания, с целью дифференциальной диагностики с другими заболеваниями.

План обследования: клинический анализ крови с исследованием лейкоцитарной формулы, общий анализ мочи, биохимический анализ крови (общий билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ГГТП, ЩФ, глюкоза, мочевина, креатинин).

Современные методы лабораторной идентификации ВПГ.

1. Методы, основанные на обнаружении возбудителя:

- выделение возбудителя в культурах клеток (вирусологический метод);
- обнаружение вирусных антигенов (ИФА), чувствительность 95%, специфичность 62-100%, не позволяет определить серотип вируса;

- выявление вирусного генома (ПЦР, молекулярная гибридизация): ПЦР-диагностика позволяет качественно и количественно определить ДНК ВПГ-1 и/или ВПГ-2 в различном биологическом материале (соскобах с СО полости рта, урогенитального тракта, в отделяемом везикул, эрозий и язв, смывах с органов и тканей, в мазках-

отпечатках, биологических жидкостях и секретах - моча, слизь, слюна, секрет предстательной железы).

2. Методы выявления вирусспецифи-ческих АТ в сыворотке крови (РСК, ИФА, реакция биологической нейтрализации). Серологическое исследование сыворотки крови с определением АТ к ВПГ разных классов (IgA, IgM, IgG), суммарных к антигенам ВПГ обоих типов или типоспе-цифичных, а также авидности АТ ВПГ IgG методом ИФА. Детекция IgM ВПГ свидетельствует об остром заболевании, реинфекции, суперинфекции или реактивации. Тест на выявление АТ ВПГ IgA является методом выбора наряду с определением ДНК либо антигенов ВПГ при определении активности инфекционного процесса.

Также возможно выявление телец Ара-гао в окрашенных серебрением по Морозову и клеток Цанка в мазках жидкости везикул при микроскопии.

Инструментальная диагностика включает УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства для диагностики увеличения и изменения структуры печени и селезенки, лимфатических узлов, исключения сопутствующей патологии ЖКТ. При наличии очаговой и общемозговой неврологической симптоматики показаны люмбальная пункция и исследование ликвора (общий белок и фракции, глюкоза, цитоз, АТ и ДНК ВПГ), нейросонография, КТ или МРТ головного мозга.

При частоте рецидивов более 6 раз в год показано обследование для исключения ВИЧ-инфекции.
При наличии показаний рекомендовано проведение консультаций узких специалистов - офтальмолога, дерматовенеролога, невролога.

Дифференциальная диагностика

Диагностические трудности возникают в продромальном периоде болезни, когда отсутствуют пузырьковые высыпания, и простой герпес следует дифференцировать со стенокардией, инфарктом, инсультом, плевритом, холециститом, панкреатитом. В период клинических проявлений болезни при появлении сыпи дифференциацию проводят с высыпаниями при ОГ, роже, дерматите, ветряной оспе. Причинами развития язвенного поражения слизистой полости рта могут быть хронические заболевания ЖКТ (гастрит, гастродуоденит, панкреатит), различные инфекции (ВИЧ-инфекция, ВЭБ, ЦМВ, ВГЧ-6), аутоиммунные и им-мунодефицитные заболевания (болезнь Бехчета, болезнь или синдром Рейтера, СКВ, синдром Стивенса-Джонсона, циклическая нейтропения, периодическая болезнь), болезнь Крона, синдром PFAPA. Генитальный герпес необходимо дифференцировать с сифилисом, паховой гранулемой, чесоткой, фиксированной эритемой, эритроплазией Кейра, контактным дерматитом, травмой, пузырными дерматозами, стрептококковым импетиго, шан-криформной пиодермией, баланопости-том, плазмоклеточным баланитом Зума. Дифференциальная диагностика простого герпеса, сопровождающегося поражением нервной системы, проводится с бактериальными менингитами, абсцессом головного мозга, туберкулезом, болезнью кошачьих царапин, пятнистой лихорадкой Скалистых Гор, эрлихиозом, сифилисом, болезнью Лайма, лептоспирозом, амебным энцефалитом, токсоплазмозом, инсультом, САК, опухолями ЦНС, травмой головного мозга, СКВ, отравлением, гипогликемией.

Лечение

Немедикаментозное лечение

Всем пациентам, независимо от тяжести течения заболевания, рекомендован рациональный режим (запрещается прием ванн, душа).
Медикаментозное лечение

Основным направлением в лечении первичного эпизода и рецидива ВПГ является применение высокоспецифичных противовирусных препаратов - *ациклических нуклеозидов,* которые блокируют репликацию ВПГ, но не уничтожают латентные формы вируса и не снижают риск заражения окружающих лиц, частоту и тяжесть будущих рецидивов:

Ацикловир по 1 таблетке (200 мг) 5 р/сут, курс обычно 5 дней. Возможно в/в введение препарата по 5 мг/кг 3 р/день (каждые 8 ч). Для в/в введения содержимое 1 ампулы с ацикловиром (250 мг) разводят в 10 мл изотонического раствора натрия хлорида или специального растворителя. Раствор можно вводить в виде инъекции медленно (в течение часа) или применять капельно, для чего полученный раствор (25 мг в 1 мл) разводят дополнительно в 50 мл растворителя, или содержимое 2 ампул (500 мг) ацикловира разводят в 100 мл растворителя или Валацикловир 500 мг 2 р/сут, курс 10 дней при первичной инфекции, 5 дней при рецидиве или Фамцикловир 250 мг 3 р/день (или по 0,75 г 1 р/сут); курс 7 дней. При генитальном герпесе - в той же дозе в течение 5 дней. При рецидивирующем генитальном герпесе по 250 мг 2 р/день или Пенцикловир небольшой объем крема наносят на пораженный участок каждые 2 ч (примерно 8 р/день), курс 4 дня.

Пациентам с частыми рецидивами (более 6 раз в год) или при монотонном типе заболевания, а также неэффективности эпизодической терапии рекомендова-

но применение *супрессивной терапии.*

Перед проведением супрессивной терапии необходимо ПЦР-подтверждение ВПГ-инфекции. Супрессивная терапия включает длительное назначение вала-цикловира 500 мг 1 р/сут, или ацикловира 400 мг 2 р/сут, или фамцикловира 250 мг 2 р/сут. Длительность супрессивной терапии определяется индивидуально. Лекарственную терапию необходимо ежегодно приостанавливать для определения показаний к прекращению вирусосупрессии и возможности отмены препарата. В случае ухудшения течения заболевания в дальнейшем может быть принято решение о продолжении супрессивной терапии.
Консервативная терапия препаратами из *групп интерферонов и индукторов интерферона* рекомендована пациентам, инфицированным ВПГ-1 и ВПГ-2, независимо от локализации и степени тяжести заболевания.

Препараты группы интерферонов: Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный в/м в дозе 10 000 000 ЕД ежедневно в течение 5 сут;

Интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный + ацикловир + лидокаина гидрохлорид - мазь (содержание интерферона не менее 20 000 МЕ) наносят на пораженные участки кожи и слизистых тонким слоем 5 раз в день с интервалом 4 ч. Продолжительность курса лечения составляет 5-10 дней;

Интерферон альфа-2b человеческий ре-комбинантный + альфа-токоферола ацетат + аскорбиновая кислота по 1 суппозиторию (содержание интерферона 1 000 000 МЕ) 2 р/сут через 12 ч ежедневно в течение 10 сут и более; мазь (содержание интерферона 40 000 МЕ) наносят тонким слоем на очаги поражения 3-4 р/сут в течение 5-7 дней; гель (содержание интерферона 36 000 МЕ) 0,5 см наносят при помощи шпателя или ватного тампона/ватной палочки на предварительно подсушенную пораженную поверхность 3-5 р/день в течение 5-6 дней;

Интерферон альфа-2b + натрия гиалуронат по 1 свече (в свече 500 000 МЕ интерферона) 2 р/сут в течение 10 дней.

Препараты группы синтетических индукторов интерферона:

Оксодигидроакридинилацетат натрия в/м по 250 мг (4-6 мг/кг), курс лечения 5-7 инъекций в течение 10-15 дней с интервалом 48 ч; при необходимости в разовой дозе до 500 мг с интервалом 18-36 ч; Меглюмина акридонацетат: 3 инъекции с интервалом 24 ч и далее еще 3 инъекции с интервалом 48 ч. В период ремиссии рекомендуется одна инъекция в неделю 250 мг препарата с целью профилактики рецидивов. После месячного курса лечения следует сделать перерыв на 4-5 нед. Всем пациентам рекомендована десенсибилизирующая (антигистаминные препаратов), дезинтоксикационная, метаболическая (адеметионин первые 2 нед в/в струйно в дозе 800-1600 мг ежедневно с последующим переходом на таблетированную форму по 2-4 таблетки в день), антиоксидантная (альфа-токоферола ацетат по 0,1 г/сут в течение 1-2 мес; препараты селена), симптоматическая терапия (жаропонижающие средства при повышении температуры более 38,0 °С). Рекомендовано местное применение водных и спиртовых растворов анилиновых красителей (бриллиантовый зеленый, жидкость Кастеллани), кожу вокруг очагов обрабатывают 2% салициловой кислотой.
Беременным с высокой частотой рецидивов (более 6 раз в год) и тем, у кого в I или во II триместре возник первичный клинический эпизод, рекомендован прием ацикловира в последние 4 нед беременности (ацикловир 200 мг 5 р/сут или 400 мг 3 р/сут в течение 5-10 дней). Кесарево сечение надо планировать всем беременным с целью профилактики неонатального герпеса, у которых первичный эпизод возник после 34-й недели беременности, так как высок риск вирусовыделения во время родов. Если родоразрешение через естественные родовые пути неизбежно, необходимо проводить лечение матери и ребенка.

С лечебной и профилактической целью может быть использована *противогерпетическая вакцина* (живая, инактивированная, рекомбинантная). Вакцина вводится внутрикожно на внутренней поверхности предплечья в дозе 0,2 мл, курс 10 инъекций с промежутками в 2-3 дня. Препарат применяется только вне рецидива. Каждые 6-8 мес после окончания основного курса больным следует проводить ревакцинацию, состоящую из 5 инъекций, с частотой 1 раз в неделю. Всего можно проводить 3-5 таких курсов (рис. 12.3).

Опоясывающий герпес

ОГ (опоясывающий лишай) - острое антропонозное инфекционное заболевание, возникающее в результате реактивации латентного вируса ВГЧ 3-го типа *(Varicella zoster virus),* характеризующееся общей интоксикацией, лихорадкой, симптомами поражения центральной и периферической нервной систем, кожных покровов.

Этиология

Этиология: вирус ветряной оспы и опоясывающего лишая (VZV).

Патогенез

У лиц, перенесших первичную инфекцию VZV, вирус остается в латентной форме в ганглионарных клетках задних корешков и ганглиях черепных нервов, а в условиях снижения иммунитета реактивируется.

Классификация

1. По течению выделяют:

■ типичное (везикулярная форма ОГ);
■ атипичное: абортивная, ОГ при отсутствии патологических высыпаний, буллезная, геморрагическая, гангренозная (язвенно-некротическая), диссеминированная, генерализованная;

■ абортивное (не более 7-10 дней);

■ острое (до 3 нед), затяжное (более 1 мес);

■ осложненное (вторичная инфекция, обострение хронических заболеваний).

2. По степени тяжести: легкая, среднетяжелая и тяжелая форма (определяется выраженностью синдрома интоксикации, местных изменений и боли).

3. По клиническим формам: ганглиокож-ные формы, ОГ с поражением слизистых оболочек, ушные (синдром Рамсея-Хан-та) и глазные формы (офтальмогерпес), ОГ с поражением вегетативных ганглиев, ме-нингоэнцефалолитическая форма.

Клиническая картина

Инкубационный период продолжается многие годы. При типичной форме ОГ *стадия начальных проявлений* (прегерпети-ческой невралгии, продромальный период) характеризуется слабостью, недомоганием, повышением температуры, местными ощущениями (онемением, покалыванием, жжением) в области пораженного дерматома, распространенной гиперемией кожи и отеком подлежащих тканей и длится у взрослых 7 сут и более. *Период развернутой клинической картины* - стадия герпетических высыпаний - характеризуется появлением одновременно с болью или через 1-12 сут (в среднем 3-5 сут) после боли инфильтрации, отечности и гиперемии кожи в области пораженного дерматома. Затем на этих участках последовательно возникают мелкие сгруппированные узелковые элементы (везикулярная форма ОГ), через непродолжительное время трансформирующиеся в везикулы с прозрачным содержимым, которое в последующем становится опалесцирующим, а затем мутным. Через 3-5 дней большая часть пузырьков ссыхается в желтовато-бурые корочки. Сыпь имеет сегментарный, односторонний характер, захватывая 2-3 дерматома, не переходит на другую сторону. Чаще всего сыпь и боль регистрируются в области дерматомов Th3-L3, реже (в 20%) - в области иннервации первой ветви тройничного нерва (в области век, лба), на коже шеи, по ходу лицевого, ушного, слухового нервов и на конечностях. Боль носит жгучий интенсивный характер, сопровождается гипо-и анестезией, гипералгезией. Характерны также общеинтоксикационный синдром, лихорадка, лимфадениты, общемозговые симптомы (адинамия, сонливость, ГБ, головокружение, рвота).

Рис. 12.3. Терапия простого герпеса

В *периоде рекон-валесценции/остаточных явлений* может отмечаться остаточное шелушение, либо временная гипоили гиперпигментация, либо рубцы. Боль может персистировать в течение недель или месяцев. У людей пожилого возраста могут возникать стойкая постгерпетическая невралгия (более 1 мес) и парезы мышц.

При абортивной форме ОГ везикулез-ные элементы отсутствуют, течение легкое, несколько дней. *При буллезной форме* ОГ возникают большие вялые пузыри. *Геморрагическая форма* наблюдается у больных, страдающих гемобластозами, длительно получающих ГКили цитостатическую терапию. Содержимое везику-лезных элементов имеет геморрагический характер, течение тяжелое, выражен ней-ротоксикоз. Прогноз часто неблагоприятный. *Гангренозная (некротическая) форма* развивается у ослабленных и пожилых больных с такими сопутствующими заболеваниями, как СД, ЯБ желудка и др. При этом отмечается образование долго не заживающих глубоких гангренозных язв с «грязным» дном и подрытыми краями, течение тяжелое, септическое. *Генерализованная форма* ОГ обычно наблюдается у 2-10% лиц с тяжелыми сопутствующими заболеваниями: лимфомой, лимфо-лейкозом, злокачественными опухолями внутренних органов, а также у пациентов, получающих иммуносупрессивную терапию: цитостатики, ГК, рентгенотерапию и т.д. При этой форме отмечается появление распространенных везикулезных элементов на всех участках кожи и слизистых, а также сливных форм и на внутренних органах, часто заболевание в этой форме заканчивается летальным исходом. *Диссеминированная форма* - появление как сегментарных везикулезных высыпаний, так и рассеянных везикул, расположенных вдали от пораженного дерматома, часто у пожилых.

Диагностика

Диагноз устанавливается на основании клинических проявлений, лабораторное подтверждение обычно не требуется. При необходимости дифференциальной диагностики и атипичных формах - методы диагностики те же, что и при ветряной оспе.

Лечение

Немедикаментозное и медикаментозное лечение

Показано соблюдение режима и диеты, аэрация помещения. Запрещается прием ванн, душа, кожу вокруг очагов протирают 2% салициловой кислотой. После подсыхания всех пузырьков - гигиенические ванны. Местно проводится обработка элементов сыпи 1% спиртовым раствором бриллиантовой зелени, или концентрированным раствором калия перманганата, или суспензией цинка оксида. Возможно применение местных противовирусных препаратов (ацикловир, эпервудин, аммония глицирризинат, мази с интерфероном, диоксотетрагидрокситетрагидронафта-лин). После разрешения кожных высыпаний используют методы нефармакологической терапии: рефлексотерапию, акупунктуру, импульсные диадинамические токи, чрескожную нейроэлектростимуля-цию, регионарную симпатическую блокаду нервов, гипербарическую оксигенацию, ультразвук, ультрафиолетовое облучение (1-2 процедуры).

Препаратами первого ряда этио-тропной терапии являются: ацикло-вир внутрь 800 мг 5 р/сут, или вала-цикловир внутрь 1000 мг 3 р/сут, или фамцикловир внутрь 500 мг 3 р/сут. Длительность терапии 7-10 сут. При распространенной форме, атипичной форме, иммуносупрессии, диссеминированной форме с поражением кожи, глаз, внутренних органов показана внутривенная инфузия ацикловира 10 мг/кг массы тела каждые 8 ч, или валацикло-вир внутрь 1000 мг 3 р/сут, или фамци-кловир внутрь 500 мг 3 р/сут в течение 7-10 дней. В тяжелых случаях возможно однократное введение иммуноглобулина человека нормального 5-10 мл внутримышечно.

К этиотропной терапии при ОГ также относятся: синтетическое комплексное производное пурина инозин пранобекс внутрь после еды 500 мг 3-4 р/день), препараты интерферона (человеческий интерферон в/м 10 000 000 ЕД в течение 5 сут, комбинированный препарат интерферон альфа-2b человеческий ре-комбинантный + ацикловир + лидокаина гидрохлорид в форме мази, комбинированный

препарат интерферон альфа-2b человеческий рекомбинантный + альфа-токоферола ацетат + аскорбиновая кислота в форме мази, свечей, геля), индукторы интерферонов (меглюмина акридонаце-тат, тилорон), иммуномодуляторы растительного происхождения эхинацеи пурпурной травы сок, облепихи крушиновидной листьев экстракт).

Патогенетической терапией является назначение антигистаминных средств внутрь мебгидролин по 1 драже 3 р/сут, или клемастин 1 таблетка 2 р/сут, или хлоропирамин 1 таблетка 3-4 р/сут, или ципрогептадин 4 мг 3 р/сут, или эбастин 1-2 таблетки 1 р/сут, или лоратадин 1 таблетка 1 р/сут), дезинтоксикационной терапии (коллоиды, кристаллоиды, растворы электролитов). Антигистаминные средства местно не показаны.

Симптоматическая терапия включает жаропонижающие средства (ибупрофен, парацетамол) при повышении температуры более 38,0 °С и обезболивающие средства. Противоболевая терапия проводится согласно 3-ступенчатой «лестнице обезболивания ВОЗ» и принципам терапии ней-ропатического болевого синдрома.

Три ступени терапии болевого синдрома по ВОЗ:

■ *ступень 1:* слабая боль - неопиоид-ные анальгетики *парацетамол* внутрь 500-1000 мг 4-6 р/сут, суточная доза максимальная 4000 мг, или *ме-тамизол натрия* 250-1000 мг внутрь *2-3 р/сут, или ибупрофен 100-200- 400 мг 3-6 р/сут до суточной дозы 1200 мг, или целекоксиб 100-200 мг внутрь 1-2 р/сут до суточной дозы 400 мг, мелоксикам внутрь 7,5-15 мг 1 р/сут и др.);*

■ *ступень 2:* умеренная боль - неопиоид-ные анальгетики + слабые опиоидные анальгетики *трамадол* внутрь 50-100 мг до суточной дозы 400 мг, *пропионилфенилэтоксиэтилпиперидин* 10-20 мг защечные таблетки до 120 мг/сут, *морфин* таблетки или капсулы продленного действия внутрь 10 мг на прием до 3 р/сут, *налоксон + оксикодон* таблетки продленного действия 5 мг + 2,5 мг/10 мг + 20 мг внутрь до 20 мг/сут, *фентанил* трансдермальная терапевтическая система (ТТС) 12,5 мкг/ч 1 пластырь на 3 сут);

■ *ступень 3: сильная (нестерпимая боль) - неопиоидные анальгетики + сильные опиоидные анальгетики (про-пионилфенилэтоксиэтилпиперидин до максимальной суточной дозы 240 мг, морфин* - на 3-й ступени терапии боли доза не *ограничена, налок-сон + оксикодон до максимальной дозы 80 мг + 40 мг/сут, бупренорфин + на-локсон до 8 таблеток в сутки, фен-танил ТТС 12,5, 25, 50, 75, 100 мкг/ч на 72 ч).*

На каждой ступени терапии боли возможно добавление препаратов адъювант-ной терапии (антидепрессанты, противосудорожные, седативные, снотворные, транквилизаторы, антигистаминные, ГК) (рис. 12.4). *Нейропатический болевой синдром при ОГ не поддается лечению только опиоидными и неопиоидными анальгетиками.* Необходимо обязательное назначение специальных патогенетических средств:

1) *антиконвульсанты - прегабалин внутрь в разовой дозе 50, 75, 150 и 300 мг до суточной дозы 300-600 мг или габапентин 150-300 мг на прием внутрь до максимальной суточной дозы 1800-3600 мг;*

Рис. 12.4. Терапия опоясывающего герпеса

2) антидепрессанты - амитрип-тилин 10-25 мг на прием внутрь до 200 мг/сут, или венлафаксин 37,5 мг внутрь до суточной дозы 75-225 мг, или дулоксетин 3060 мг внутрь, разовая доза до 60120 мг/сут;

3) лидокаин ТТС (пластырь) от 1 до 3 пластырей на больное место на 12 ч с последующим перерывом на 12 ч (нельзя на поврежденную кожу).

Осложнения

Осложнения ОГ возникают, как правило, у лиц с иммунодефицитами: бактериальная инфекция кожи, пневмония, парез лицевого нерва, постгерпетическая невралгия, менингоэнцефалит, энцефалит, менингит, поперечный миелит, гранулематозный ангиит, миокардит, гепатит, гломерулонефрит, артрит.

Инфекционный мононуклеоз

Инфекционный мононуклеоз - это ан-тропонозное инфекционное заболевание, в 90% случаев вызываемое ВГЧ 4-го типа Эпштейна-Барр.

Этиология и патогенез

ВЭБ - онкогенный вирус, тропный к Т- и В-лимфоцитам. ВЭБ инфицирует В-лимфоциты, благодаря которым распространяется по всему организму (трансформация В-лимфоцитов в им-мортальные плазматические клетки, стимуляция поликлонального синтеза γ-глобулинов, определяемых как неспецифические гетерофильные АТ). Активированные В-лимфоциты стимулируют пролиферацию Т-лимфоцитов, что влечет увеличение лимфатических узлов, миндалин, селезенки и печени. После первичного инфицирования ВЭБ остается в организме в латентной форме в В-лимфоцитах и эпителиальных клетках ротовой полости; реактивация может приводить к моноклональной неконтролируемой лимфопролиферации.

Источник инфекции - больной или инфицированный человек (вирус присутствует в слюне). Путь заражения - контактный (со слюной), а также при переливании крови, трансплантации. Контагиоз-ность низкая.

Клиническая картина

Инкубационный период 30-50 дней (чаще 4 - 15 дней). У детей и лиц пожилого возраста часто инфекция протекает бессимптомно. Продромальный период характеризуется постепенно нарастающими гриппоподобными симптомами (1-2 нед).

Для стадии клинических проявлений характерны синдромы: 1) общей инфекционной интоксикации - температура тела до 40 °C в течение 10-14 дней, иногда до 3 нед; 2) фарингит и тонзиллит - сильная боль в горле, затруднение глотания, миндалины увеличены, покрыты характерным экссудатом (картина напоминает стрептококковую ангину), покраснение горла, часто пе-техии на нёбе, неприятный запах изо рта, параорбитальный отек; 3) гепатолиеналь-ный - гепатит длится до 4 нед, протекает обычно без желтухи, увеличение селезенки возникает на 2-3-й неделе болезни у 50% больных и проходит через 7-10 дней; 4) полилимфаденита - лимфатические узлы достигают больших размеров, более 3 см, эластичные, подвижные, болезненные, не спаяны между собой, часто с отеком перинодулярной ткани. У взрослых чаще всего поражаются заднешей-ные, переднешейные и поднижнечелюстные лимфоузлы, реже встречается генерализованная лимфаденопатия с вовлечением подмышечных и паховых узлов. Лимфаденопатия сохраняется длительно, до 6 мес; 5) кожная сыпь - макулярная и/или папулезная, может появиться полиморфная, узелковая эритема; 6) синдром хронической усталости.
У взрослых инфицирование ВЭБ чаще протекает нетипично и требует подтверждения в случае длительного фарингита с экссудатом на миндалинах, не поддающегося

стандартному лечению и сопровождающегося спленомегалией и высокой реактивностью лимфоузлов.

Диагностика

Клинический анализ крови выявляет лейкопению, нейтропению, лимфоцитоз, наличие плазматических клеток. С 5-го дня болезни: лейкоцитоз (возможен гиперлейкоцитоз до 50×10^9/л), содержание одноядерных лейкоцитов (лимфоциты, моноциты, атипичные мононуклеа-ры - клетки Пфейфера) к концу 1-й недели достигает 80-90%. Пик лимфоцитоза (относительный, абсолютный) обычно достигает максимума на 2-3-й неделе заболевания. Мононуклеарная реакция сохраняется 3-6 мес и даже годы.

ИФА позволяет определить IgM и IgG к капсидному антигену (VCA), которые появляются в крови 87 - 100% больных в первые недели заболевания и достигают пика на 3-4-й неделе. Являются лучшими маркерами острой инфекции, циркулируют в течение 1-3 мес и далее не определяются. IgM и IgG к ранним антигенам (ЕА) выявляются в остром периоде заболевания у 70-90% больных. Циркуляция дольше 2-3 мес - признак хронизации. Увеличение титров IgM и IgG к VCA и ЕА при наличии у больного высоких титров IgG к NA-1 свидетельствует о рецидиве. Возможно применение ПЦР-диагностики для идентификации ДНК вируса в крови, моче, слюне, биоптатах.

Дифференциальная диагностика

ЦМВ, дифтерия, инфицирование HSV, острый ретровирусный синдром (ВИЧ), краснуха, вирусный гепатит, острый лейкоз, медикаментозные реакции (особенно после фенитоина и сульфаниламидов), токсоплазмоз.

Лечение

Немедикаментозное

и медикаментозное лечение

Общие рекомендации заключаются в отдыхе, избегании травм и чрезмерной физической нагрузки при спленомега-лии. При лимфопролиферативном синдроме можно рассмотреть назначение ганцикловира или ацикловира. Симптоматическое лечение включает применение жаропонижающих и болеутоляющих препаратов, ГК (преднизон 1 мг/кг массы тела, максимально 60 мг/сут в течение 4-7 дней, с последующим постепенным снижением дозы). АБТ показана при бактериальных осложнениях (пенициллины, макролиды, цефалоспорины), противопоказаны ампициллин, сульфаниламиды и другие препараты, угнетающие кроветворение.

Осложнения

Случаются редко: вторичные бактериальные инфекции (горла, легких); об-турация ДП (вследствие увеличенных лимфатических узлов), инфильтрат легочной ткани, эпиглоттит; гематологические - анемия, тромбоцитопения, редко гранулоцитопения, гемофагоцитарный синдром; ЦНС - повреждение черепно-мозговых нервов (чаще всего VII), лим-фоцитарный менингит и энцефалит, поперечный миелит, эпилептические припадки, синдром Гийена-Барре, психоз; сердце - миокардит, перикардит, АВ-блокада I степени, коронароспазм; разрыв селезенки; злокачественные новообразования.

Цитомегаловирусная болезнь у взрослых

Цитомегаловирусная болезнь - хроническая антропонозная инфекционная болезнь вирусной этиологии, характеризующаяся многообразием клинически выраженных форм.

Этиология

Возбудитель цитомегаловирусной болезни - *Cytomegalovirus hominis* (ВГЧ 5-го типа).

Патогенез

При постнатальной цитомегаловирус-ной болезни входными воротами для возбудителя служат слизистые оболочки ротоглотки, дыхательной системы, пищеварительного и генитального трактов. После преодоления вирусом входных ворот и его локального размножения наступает кратковременная виремия, моноциты и лимфоциты переносят вирус к различным органам. Вирус персистирует и размножается в эндотелиоцитах. Несмотря на клеточный и гуморальный ответ, ЦМВ индуцирует хроническую латентную инфекцию. Резервуаром вирусных частиц служат моноциты, лимфоциты, эндотелиальные и эпителиальные клетки. Для ЦМВ характерна пожизненная персистенция.

Эпидемиология

Единственный хозяин и источник инфекции - человек. Заражение вирусом возможно половым, парентеральным, вертикальным путями, а также контактно-бытовым путем, который обеспечивается аспирационным механизмом передачи возбудителя через слюну при близких контактах.

Классификация

Заболевание классифицируют в зависимости от сроков и механизмов заражения: врожденная и приобретенная цитомегало-вирусная болезнь (антенатальная, интра-натальная и постнатальная). По степени активности вируса: латентная, персисти-рующая, активная (низкой, средней, высокой степени). В зависимости от первичного или повторного заражения: острая инфекция, реактивация вируса и реинфекция.

Клиническая картина

Цитомегаловирусная болезнь начинается с продолжительной лихорадки неправильного типа с подъемами температуры тела выше 38,5 °С, недомогания, проявляется выраженной слабостью, быстрой утомляемостью, сонливостью, потерей аппетита, существенным снижением веса, реже - потливостью по ночам, артралгией, миалгией. Развиваются тромбоцитопения, лейкопения, появляются атипичные мононуклеары, нарушаются функции печени. Постоянно поражаются органы дыхания, что проявляется в одышке, гипоксии, больных беспокоит сухой кашель. Рентгенологически выявляются интерстициальные, реже инфильтративные изменения, обычно двусторонние, преимущественно в нижних долях. Характерны поражения ЖКТ: язвы пищевода, желудка, кишечника, ЦМВ-гепатит, осложняющиеся кровотечениями, перфорацией, перитонитом. Хронический энцефалит и подострая энцефалопатия первоначально проявляются нарастающей апатией, которая через несколько недель или месяцев переходит в деменцию. Возможно развитие ЦМВ-ретинита, проявляющегося участками некроза на сетчатке, которые постепенно расширяются.

Диагностика

Рекомендовано проведение клинического анализа крови с определением лейкоцитарной формулы, общего анализа мочи, биохимического анализа крови (общий билирубин и его фракции, АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТП, амилаза, ХС, мочевина, креатинин, протеинограмма, протромбиновый индекс). Рекомендовано определение серологических маркеров ЦМВ - выявление АТ классов IgG и IgM в сыворотке крови, а также определение индекса авидности АТ IgG при помощи ИФА, твердофазного хемилюминесцентного иммуноферментного метода или иммуноблота. Рекомендовано проведение молекулярно-биологи-ческого исследования - выявление

ДНК ЦМВ в крови, моче, слюне, бронхоальвеолярном лаваже, ликворе, плевральной жидкости, а также определение количества ДНК ЦМВ в крови, ликворе методом ПЦР. Возможно определение антигенов ЦМВ в биологическом материале с использованием реакции иммунофлуорес-ценции, иммуноцитохимического метода, mRNA NASBA. По показаниям могут быть использованы инструментальные методы исследования: УЗИ органов брюшной полости и забрюшинного пространства, рентгенография органов грудной клетки, фибробронхоскопия, ЭКГ, ЭФГДС, КТ и МРТ головного мозга, люмбальная пункция, исследование ликвора; консультации узких специалистов (офтальмолога, невролога, гастроэнтеролога, пульмонолога, кардиолога).

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика проводится с инфекциями, вызываемыми другими герпесвирусами, острой ВИЧ-инфекцией, стрептококковым тонзиллитом, вирусно-бактериальными заболеваниями органов дыхания, дебютом онкоге-матологического заболевания.

Лечение

Немедикаментозное и медикаментозное лечение

Этиотропная терапия с использованием ганцикловира или валганцикловира рекомендуется в качестве метода выбора всем пациентам, инфицированным ЦМВ с первичным эпизодом заболевания или с рецидивом, независимо от локализации и степени тяжести заболевания. *Ганцикловир назначается внутривенно из расчета 5 мг/кг, растворенный в 100 мл изотонического раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы, в течение одного часа 2 р/сут; продолжительность индукционного курса составляет 14-21 день. В дальнейшем назначают поддерживающий курс - 6 мг/кг 5 раз в неделю или 5 мг/кг ежедневно. Продолжительность лечения определяют индивидуально. При ЦМВ-ретините назначают валган-цикловир по 900 мг 2 р/сут в течение 21 дня; поддерживающая терапия - по 900 мг 1 р/сут до исчезновения симптомов заболевания и ДНК ЦМВ из крови.*

При наличии активной ЦМВ-инфекции у беременных рекомендовано применение иммуноглобулина человека антицито-мегаловирусного по 1 мл/кг/сут внутривенно трехкратно с интервалом 2 нед.

Всем пациентам назначаются синтетические индукторы интерферона: оксодигидроакридинилацетат натрия применяется в/м, по 250 мг (4-6 мг/кг), курс лечения 5-7 инъекций в течение 10-15 дней с интервалом 48 ч; при необходимости в разовой дозе до 500 мг с интервалом 18-36 ч (курсовая доза зависит от характера заболевания); меглюмина акридонацетат 3 инъекции с интервалом в 24 ч и далее еще 3 инъекции с интервалом в 48 ч. В период ремиссии рекомендуется одна инъекция в неделю 250 мг препарата с целью профилактики рецидивов. После месячного курса лечения следует сделать перерыв на 4-5 нед.

Рекомендуется проведение патогенетической (дезинтоксикационной, метаболической, антиоксидантной) и симптоматической терапии (жаропонижающие).

Литература

1. Внутренняя медицина, основанная на доказательствах / Под ред. А.И. Мартынова, В.А. Кокорина. М., 2018. 10-е изд. 1680 с.: илл.

2. Герпесвирусные инфекции человека: руководство для врачей / Под ред. В.А. Исакова. СПб.: СпецЛит, 2013. 2-е изд., перераб. и доп. 670 с.: илл.

3. Долгих Т.И., Минакова Е.Ю., Сербаев Д.А. Герпесвирусные инфекции: стратегии диагностики // Поликлиника. 2014. № 4-1. С. 4-7.

Синдром желтухи

Желтуха - очень яркий клинический признак, который замечают сами пациенты, окружающие их люди, врачи и который в большинстве случаев ассоциируют с вирусным гепатитом. Спектр нозологических форм, при которых возможно развитие желтухи, необычайно широк. Врач прежде всего должен исключить или подтвердить инфекционную природу желтухи, что продиктовано в первую очередь эпидемиологическими правилами.

Ранняя диагностика, целенаправленная госпитализация, своевременная терапия имеют наибольшее значение как для самого пациента, страдающего инфекционным заболеванием с желтушным синдромом, так и для его окружения (контактных лиц). Наиболее важным в диагностике инфекционных болезней с желтухой является детальный сбор эпидемиологического анамнеза в пределах инкубационного периода предполагаемой инфекции и выявление патогномоничных симптомов болезни. В настоящей главе представлена клинико-эпидемиологическая характеристика основных заболеваний с желтушным синдромом.

Желтуха может проявляться изменением цвета кожи и слизистых оболочек (склеры, уздечка языка, нёбо), а также физиологических отправлений. Желтуха может сопровождаться кожным зудом. Для выявления синдрома желтухи необходимо использовать дневное освещение, сравнивать цвет кожи больного с цветом кожи здорового человека, осматривать не только кожные покровы, но и слизистые оболочки глаз и ротоглотки, обращать внимание на внепеченочные признаки поражения печени (телеангиэктазии, вари-козно расширенные вены на животе и грудной клетке, пальмарную эритему, отеки, артралгии, экзантемы, анемию, тромбоцитопению и т.д.) и осматривать цвет физиологических отправлений. Сравнительно легко выявить желтуху у пациента, намного сложнее выяснить причину желтухи.

Различают желтухи истинные, в основе которых лежит нарушение пигментного обмена, и ложные желтухи, имеющие разные причины. При псевдожелтухе кожа под светом синей лампы приобретает зеленоватый оттенок. Своеобразный желто-оранжевый оттенок кожи отмечается при избыточном употреблении пациентами каротинсодержащих продуктов (морковь, апельсин) или у пациентов при поражении печени с нарушением метаболизма каротина. Окрашивание кожи в желто-оранжевый цвет происходит постепенно, причем более интенсивная желтоватая окраска отмечается в области стоп, подбородка, ладоней и вокруг суставов. Цвет стула при этом не меняется. Общее самочувствие человека не страдает, печень не увеличивается, и уровень билирубина в сыворотке крови не изменяется. Поэтому тщательно собранный анамнез и внимательный осмотр пациента приведут врача к правильному диагнозу, а назначение рационального питания - к восстановлению цвета кожных покровов.

Кроме того, псевдожелтуха, вызванная гиперкаротинемией, наблюдается у больных гипотиреозом. Помимо желтушного (персикового) оттенка кожи, у этих пациентов можно выявить другие симптомы данного заболевания, такие как сонливость, заторможенность, гипотермия, зябкость, ломкость и выпадение волос, периорбитальный (микседематозный) отек, снижение аппетита, склонность к запорам и т.д.

Псевдожелтуха наблюдается у пациентов, принимающих акрихин для лечения малярии, некоторых гельминтозов, кожного лейшманиоза. В процессе метаболизма

акрихина в организме человека образуется вещество, окрашивающее кожу в желтый оттенок.

Таким образом, тщательно собранный пищевой, лекарственный анамнез, отсутствие эпидемиологического анамнеза у пациента, позволяющего предположить возможный источник заражения, отсутствие цикличности течения болезни (смены периодов, характерных для инфекционного заболевания), отсутствие других симптомов инфекционного заболевания (температура, сыпь, артралгия, лимфаде-нопатия, гепатоспленомегалия и т.д.), отсутствие желтушной окраски слизистых оболочек и изменения окраски физиологических отправлений (ахолия стула) позволяют врачу уже на догоспитальном этапе провести дифференциальную диагностику и исключить псевдожелтуху.

При истинной желтухе, связанной с гипербилирубинемией (нарушение пигментного обмена), желтушное окрашивание кожи и слизистых оболочек становится заметным при превышении уровня билирубина в сыворотке крови пациента в 2-3 раза, что составляет 40-60 мкмоль/л.
При дифференциальной диагностике истинных желтух необходимо учитывать особенности нарушения отдельных звеньев (этапов) пигментного обмена.

Обмен билирубина (пигментный обмен)

Физиологическое разрушение эритроцитов происходит макрофагами в селезенке, костном мозге и печени через 100-120 дней, с образованием гема и биливердина, который, в свою очередь, превращается в билирубин с помощью фермента биливердинредуктазы. Известно, что из 1 г гемоглобина образуется около 35 мг билирубина, таким образом, за сутки в организме человека синтезируется около 300 мг билирубина. Этот практически нерастворимый в воде билирубин (неконъюгированный, непрямой, свободный) связывается с альбумином и транспортируется в печень, где с помощью рецепторов захватывается гепатоцитами. В гладком эндоплазматическом ретикулуме гепа-тоцита происходит соединение (конъюгация) билирубина с глюкуроновой кислотой и образование конъюгированного (прямого, связанного, водорастворимого) билирубина, который активно экскретируется в желчный капилляр и далее в кишечник. В кишечнике под действием бактериальной флоры происходит отщепление глюкуро-новой кислоты (деконъюгация пигмента) и образование стеркобилина и уробилина. Поэтому коричневый цвет стула свидетельствует об адекватном поступлении желчи в кишечник. Определенное количество билирубина абсорбируется в кишечнике и повторно экскретируется в желчь, а небольшая часть выделяется с мочой в виде уробилиногена. Почки также могут экскретировать диглюкуронид билирубина. Этим объясняется темный цвет мочи, типичный для печеночной и/или подпече-ночной желтухи. Тогда как при надпече-ночной желтухе билирубин в моче отсутствует и цвет мочи не изменяется.

Часть билирубина (20-30%) образуется из гемсодержащих протеинов (например, миоглобина, цитохрома P450), локализованных преимущественно в костном мозге и печени.
Типы желтух

При нарушении билирубинового обмена на этапах его образования и транспорта развивается надпеченочная желтуха. В сыворотке крови больных выявляется преимущественно неконъюгированный (непрямой) билирубин. Другое название надпеченочной желтухи - «гемолитическая». Она связана с самой частой, но не единственной причиной ее развития - гемолизом эритроцитов при наследственных или приобретенных гемолитических анемиях. Желтуха, сопровождающаяся повышением концентрации непрямого билирубина, может быть следствием не только увеличения образования билирубина, но и нарушения транспорта билирубина (нарушения процесса связывания с альбумином крови) или его потребления ге-

патоцитами. Избыточное образование непрямого билирубина может быть связано с резорбцией гематомы, инфарктами различных органов. Небольшая часть случаев надпеченочных желтух обусловлена разрушением клеток эритропоэтического ряда вследствие дефицита витамина B_{12} и фолиевой кислоты. Это может наблюдаться при различных болезнях органов пищеварения с синдромом нарушенного всасывания и с синдромом недостаточного пищеварения.

Больные с гемолитическими желтухами в инфекционные стационары поступают редко. Гемолитические желтухи неинфекционного генеза имеют ряд общих признаков, позволяющих легко отличить их от других видов желтух. К таким признакам относятся: отсутствие эпидемиологического анамнеза, продромального (преджелтушного) периода, интоксикационного синдрома (лихорадка), боли в правом подреберье, нарушения функций печени, а также слабовыраженная желтуха на фоне бледности кожных покровов (лимонный оттенок), другие проявления анемии (слабость, головокружение), увеличение селезенки при длительном течении болезни, отсутствие кожного зуда, отсутствие ахоличного кала и т.д.
При некоторых гельминтозах ведущим механизмом желтухи является дефицит антианемических факторов, поэтому при дифференциальной диагностике, помимо клинических признаков B_{12}-дефицитной анемии, диспептического синдрома необходимо учитывать характерный пищевой и профессиональный эпиданамнез (рыбак, работник водного транспорта, употребление в пищу зараженной, недостаточно термически обработанной рыбы и икры).

Гемолитическая желтуха может развиться при малярии, и заподозрить ее возможно по характерной клинической картине: чередование малярийного приступа (быстрое повышение температуры до 39- 40 °С, с потрясающим ознобом, сменяющимся жаром и обильным потоотделением при критическом падении температуры) с периодами апирексии, или так называемая цикличность лихорадки. По мере развития болезни увеличиваются печень и селезенка. Кожа приобретает бледный, субиктеричный оттенок. Важными критериями диагноза являются указания на пребывание пациента в зарубежных странах и некоторых районах нашей страны, неблагополучных по малярии, в течение последних 3 лет, а также наличие сходных состояний среди окружающих.

Печеночной называют желтуху, возникающую при нарушении обмена билирубина на этапе поглощения, конъюгации в гепатоцитах и экскреции билирубина в желчные канальцы. Печеночная желтуха обусловлена повышением в сыворотке крови преимущественно прямой фракции билирубина. Печеночные желтухи являются самыми сложными в дифференциальной диагностике и представлены большим количеством нозологических форм и прежде всего - вирусными гепатитами и желтушными формами инфекционных болезней (инфекционного мононуклеоза, лептоспироза, псевдотуберкулеза). Неспецифический гепатит и желтуха могут развиться при герпетической, цитомега-ловирусной, энтеровирусной и аденовирусной инфекциях, при желтой лихорадке и протозойных и паразитарных инфекциях (токсоплазмоз, описторхоз, фасциолез). Печеночный тип желтухи развивается и при поражении печени неинфекционной этиологии - это желтухи беременных, некоторые пигментные гепатозы (синдром Жильбера, Криглера-Найяра, Дабина-Джонсона), токсические гепатиты (лекарственный, алкогольный). Также следует учитывать развитие печеночно-клеточных желтух при различных хронических заболеваниях печени (хронические гепатиты, циррозы печени) и хо-лестатических желтухах, обусловленных энзиматической недостаточностью и/или органическими поражениями желчевыводящих протоков (холестатические варианты вирусного гепатита, первичный билиарный ЦП, склерозирующий холангит, беременность).

Подпеченочные желтухи обычно вызываются обструкцией желчевыводящих путей и традиционно подразделяются на опухолевые и калькулезные. К обструкциям могут

приводить также стеноз общего протока, панкреатит и холецистит. Необходимо помнить, что обструкция желчевыводящих путей может осложняться воспалением (инфекцией), тогда пациенты предъявляют дополнительные жалобы, например на лихорадку.

Больные с подпеченочной желтухой поступают в инфекционные стационары достаточно часто. Ошибочная диагностика инфекционных желтух у больных с хирургической патологией может привести к неблагоприятному прогнозу, исходу болезни и нарушению эпидемиологических мероприятий.

Ориентировочными признаками опухолевых желтух можно считать: длительность заболевания, общие проявления раковой болезни (анорексия, похудание, анемия, увеличение СОЭ), нередко серо-землистый оттенок желтухи, отсутствие цикличности течения болезни; длительную стабильную ахолию и холурию, раннее появление зуда (до желтухи) с наличием на коже следов расчесов, нередко - тупые боли в верхних отделах живота, гепатомегалию с плотной консистенцией печени, иногда бугристой поверхностью, отсутствие увеличения селезенки, симптом Курвуазье (увеличенный ЖП при пальпации).

Некоторые инфекционные заболевания, сопровождающиеся желтухой

Гепатит А

Гепатит А (ГА) - острое инфекционное заболевание человека с фекально-оральным механизмом заражения, характеризующееся доброкачественным, циклическим течением и проявляющееся интоксикационным синдромом, гепатомегалией и в ряде случаев желтухой.

Этиология и эпидемиология

Возбудитель ГА - РНК-содержащий вирус, относится к роду *Hepatovirus* семейства *Picornaviridae.* Источником инфекции является больной человек с различными формами ГА. У больных с желтушной формой болезни вирус активно выделяется с фекалиями в конце инкубационного периода, весь преджелтушный период и первые 2 дня желтухи. Пути передачи вируса: водный, пищевой и контактно-бытовой. Возможна передача вируса при орально-анальных контактах. Вирус гепатита А (HAV) очень устойчив во внешней среде и может сохраняться при комнатной температуре в течение нескольких недель. Именно сочетание этих факторов (активное выделение вируса в инкубационном периоде и высокая устойчивость в окружающей среде) обусловливает широкое распространение ГА среди населения. Характерными особенностями ГА являются осенняя сезонность, периодичность с подъемом заболеваемости каждые 4-5 лет и преимущественное инфицирование детей.

Патогенез

Попадание вируса ГА в организм человека в 95% случаев происходит через рот и далее в желудок. Являясь кислотоустойчивым, вирус легко преодолевает желудочный барьер и попадает в тонкую кишку. Первичным местом размножения вируса является эндотелий тонкой кишки и мезентериальные лимфатические узлы. Из тонкой кишки вирус всасывается в кровь и по системе воротной вены достигает печени. Внедрившись в цитоплазму гепатоцита, вирус начинает интенсивно размножаться. Затем он попадает в желчные протоки, в желчевыводящие пути и вновь оказывается в просвете кишечника.

ного периода, наличие в анамнезе жизни пациента приступов печеночной колики, указание на низкую толерантность к жирной и жареной пище, появление желтухи после очередного болевого приступа с повышением температуры, ознобом, рвотой, выраженную болезненность при пальпации правого подреберья, отсутствие увеличения селезенки, симптом Ортнера (болезненность при поколачивании по правой реберной дуге).

Внепеченочная обструкция с желтухой у больного должна подтверждаться дополнительными методами обследования, например, применением ультразвуковой диагностики, КТ, МРТ, холангиографии, ангиографии. Эти методы также позволят выявить внутрипеченочный холестаз, связанный с первичными и метастатическими злокачественными опухолями, кистами, в том числе паразитарными, а также другими опухолями печени и абсцессами.

Желтушное окрашивание кожи встречается при многих болезнях, как инфекционных, так и неинфекционных. При некоторых заболеваниях она появляется достаточно рано, на 3-4-й день болезни [тропическая малярия, гепатит А (ГА), желтая лихорадка], чаще на 7-8-й день болезни (лептоспироз, ГВ) и намного реже - позже 10-го дня (инфекционный мононуклеоз, псевдотуберкулез, описторхоз, фасциолез, амебиаз печени, эхинококкоз печени). При некоторых инфекционных заболеваниях желтуха развивается часто (ГА, ГВ, малярия, желтая лихорадка, амебиаз печени), при других - реже (описторхоз, лептоспироз, гепатит С, псевдотуберкулез), а при некоторых - очень редко (инфекционный мононуклеоз, ци-томегаловирусная инфекция, фасциолез, туберкулез).

Алгоритм дифференциальной диагностики желтух в клинической практике требует прежде всего установления типа желтухи и в первую очередь исключения заболеваний, протекающих с нади подпеченочной желтухой. Далее в группе печеночных желтух проводится дифференциальная диагностика, в частности, с вирусным гепатитом, с желтушными формами других инфекционных болезней, алкогольным и лекарственным гепатитами.
Ранее считалось, что вирус ГА обладает прямым цитопатическим действием на гепатоцит, однако длительная репликация вируса в культуре клеток не сопровождается цитолизом гепатоцитов. Поэтому на сегодняшний день поражение печени при ГА обусловлено не столько вирусом, сколько клеточными иммунными реакциями человека. Цитотоксические Т-клетки распознают и лизируют инфицированные гепатоциты. При распаде гепатоцитов вирус вновь может попадать в кровь, и поэтому в патогенезе ГА имеет место фаза вторичной вирусемии. Внепеченочные проявления при ГА не характерны. После перенесенного ГА сохраняется практически пожизненный иммунитет.

Классификация

1. Манифестные варианты: желтушный, безжелтушный, стертый. Субклинический вариант.

2. По длительности и цикличности течения: острый ГА (до 3 мес); затяжной ГА (более 3 мес).

Течение с рецидивами и обострениями, выраженными клинически и лабораторно (клиническими и биохимическими).

3. По тяжести течения: легкая, средне-тяжелая, тяжелая, фульминантная формы.

4. Осложнения: печеночная кома и воспалительные заболевания желчных путей.

5. Исходы: выздоровление, затянувшаяся реконвалесценция.

Клиническая картина

В течении вирусного гепатита выделяют следующие периоды: инкубационный, преджелтушный (продромальный), период разгара болезни (желтухи) и период реконвалесценции (ранней и поздней). Продолжительность инкубационного периода при ГА колеблется от 7 до 50 дней. Знание продолжительности инкубационного периода необходимо для уточнения контактов пациента в этот период, сведений о нахождении в местности с высокой заболеваемостью ГА, употреблении немытых фруктов и овощей или воды из случайных источников, которые помогут поставить правильный диагноз.

Продромальный период при вирусном гепатите протекает по гриппоподобному, диспепсическому, астеновегетативному и смешанному вариантам. При ГА болезнь начинается обычно остро (гриппоподобный вариант продрома) с повышения температуры до 38-39 °С, симптомов интоксикации (слабость, снижение аппетита, ГБ, ломота в мышцах). Одновременно могут беспокоить дискомфорт в горле, заложенность носа, что позволяет думать об остром респираторном заболевании. На 3-4-й день появляются диспепсические расстройства, сопровождающиеся тяжестью в эпигастрии и/или правом подреберье, горечью во рту, отрыжкой, тошнотой, послаблением стула. Длительность продромального периода составляет в среднем от 3 до 7 дней, по окончании него в случае желтушной формы гепатита появляются потемнение мочи, иктерич-ность склер и посветление кала. Далее начинается желтушный период (период разгара) болезни, при котором нормализуется температура тела и исчезают все симптомы продрома, увеличивается печень. В биохимическом анализе крови регистрируется резко повышенная активность печеночных ферментов, превышающая норму в 25 раз и более. Дольше остальных могут сохраняться жалобы на снижение аппетита и слабость. Продолжительность желтушного периода длится в среднем 14 дней. При тяжелом течении возможно появление геморрагического синдрома (петехии, носовое кровотечение, кровоизлияния в местах венепункций и др.).
Период реконвалесценции характеризуется постепенным улучшением самочувствия пациента, регрессированием желтухи и исчезновением биохимических признаков поражения печени. Полная нормализация лабораторных показателей у больных происходит в течение 3 мес. Очень редко период реконвалесценции при ГА может затягиваться до 6 мес, возможны обострение и рецидивы.

Безжелтушный вариант заболевания характеризуется теми же клиническими и лабораторными признаками, что и желтушный период, только без синдрома желтухи и гипербилирубинемии. Диагноз позволяет заподозрить правильно собранный эпиданамнез. Стертый вариант проявляется минимальными клиническими симптомами болезни в сочетании с гиперферментемией. При субклиническом варианте самочувствие пациента не нарушается, поставить диагноз можно только при обследовании контактных лиц в очаге, обнаружении повышенной активности печеночных ферментов и выявлении маркеров ГА. Осложнения для ГА не характерны.

Диагностика

Для исключения ГА врачи должны учитывать преобладание детского и молодого возраста в структуре заболеваемости, преимущественную осенне-зимнюю сезонность, характерный эпиданамнез с групповой заболеваемостью (случаи гепатита в семье, школе, саду, на работе; профессиональную занятость пациента: слесарь-сантехник, торговец овощами и фруктами, а также и другие причины, дающие возможность реализации фекально-орального механизма заражения); инкубационный период болезни от 7 до 50 дней; острое начало болезни (гриппоподобный вариант продрома) с повышения температуры до 38-39 °С, слабо выраженный катаральный синдром, диспепсические проявления, гепа-

тоспленомегалию, отсутствие ухудшения состояния больного при появлении желтухи, крайне редкое развитие тяжелых форм болезни и отсутствие хронизации процесса. Огромное место в лабораторной диагностике вирусного гепатита занимают биохимические тесты. Они не являются строго специфичными, однако позволяют подтвердить повреждение печени и судить о тяжести этого повреждения. При поражении печени выделяют несколько лабораторных синдромов. Синдром цитолиза характеризуется повышением активности АЛТ, АСТ, альдолазы, 5-й и 6-й фракций лактатдегидрогеназы (ЛДГ-5 и ЛДГ-6), общего и прямого билирубина, железа. Синдром холестаза сопровождается повышением активности ЩФ, ГГТ, гиперхолестеринемией, гипербилирубинемией. Синдром печеночно-клеточной недостаточности характеризуется уменьшением содержания в сыворотке крови общего белка и особенно альбуминов, протромбина, II, V и VII факторов свертывания крови, а также уменьшением ХС, гипербилирубинемией и повышением содержания аммиака, фенолов и аминокислот. Иммуновоспалительный синдром обусловлен сенсибилизацией клеток иммунокомпетентной ткани и активацией ретикулогистиоцитарной системы. Для него характерны повышение в крови γ-глобулинов, изменение белково-осадочных проб и повышение уровня IgM, IgG.

Для выявления маркеров гепатитов наибольшее распространение получил метод ИФА. Специфическим маркером ГА являются АТ (иммуноглобулины) к вирусу ГА класса М (анти-HAV IgM), которые обнаруживаются в сыворотке крови больного с первых дней болезни. Эти АТ появляются у всех больных ГА и могут сохраняться в течение 6 мес. Синтез IgG (анти-HAV IgG) начинается с 2-3-й недели, достигает максимума через 4-6 мес и сохраняется в течение нескольких десятков лет, что свидетельствует о перенесенной инфекции или о поствакцинальном иммунитете.

Лечение

Этиология гепатита играет существенную роль в формировании особенностей течения и исходов болезни, а также должна учитываться в терапевтической тактике. Вместе с тем комплексная терапия вирусного гепатита включает два основных направления. Первое направление - это этиотропная терапия, направленная на подавление репликации вирусов и их элиминацию из организма. В клинической практике этиотропная терапия применяется при парентеральных гепатитах с угрозой хронизации. Второе направление - патогенетическая терапия, направленная на купирование основных симптомов болезни.

При тяжелом и фульминантном течении вирусного гепатита рекомендована еще интенсивная терапия, которая включает переливание одногруппной плазмы, альбумина, плазмаферез, введение преднизолона и т.д.

В патогенетической терапии вирусных гепатитов различают базисную и лекарственную терапию. Базисная терапия включает обеспечение охранительного режима и адекватное лечебное питание. Постельный режим с ограничением физических нагрузок создает благоприятный психологический климат для выздоровления. Лечебное питание представлено диетой №5 с исключением жареной и острой пищи. Разрешаются вареные, тушеные и запеченные блюда, протертые овощи и обильное питье минеральной воды (до 2 л в сутки). Лекарственная терапия включает дезинтоксикационную и метаболическую терапию. С этой целью используют внутривенные капельные инфузии 5% раствора декстрозы, раствора Рингера, кристаллоидов, 1,5% меглюмина натрия сукцината, а также инозина + меглюмина + метиони-на + никотинамида + янтарной кислоты, витаминов, антиоксидантов и гепатопро-текторов (адеметионин, глицирризиновая кислота + фосфолипиды, фосфолипиды, орнитин, препараты урсодезоксихолевой кислоты), используют и плазмаферез.

Этиотропная (специфическая, противовирусная) терапия включает препараты интерферона, нуклеозиды (нуклеотиды) и назначается только врачами-инфекционистами, гастроэнтерологами, гепато-логами в амбулаторных и стационарных учреждениях.

Госпитализация больных с ГА проводится по эпидемическим и клиническим показаниям. Больные с легкой степенью тяжестью могут проходить амбулаторное лечение, проживая дома. Противовирусная терапия не назначается. Всем пациентам с вирусными гепатитами необходимо следить за ежедневным опорожнением кишечника. Для дезинтоксикации назначаются энтеросорбенты.

Схема лечения больного ГА.

1. Этиотропная терапия не проводится.

2. Патогенетическая терапия.

Купирование интоксикационного синдрома: обильное питье минеральной воды, внутривенное введение 5% раствора декстрозы, 5% аскорбиновой кислоты, 0,9% раствора натрия хлорида, 1,5% раствора меглюмина натрия сукцината, инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты до 1,5-2,0 л в сутки под контролем диуреза, в течение 3-5 дней. При холестатическом синдроме: урсодезоксихолевая кислота (10 мг/кг массы тела в сутки) при отсутствии противопоказаний; адеметионин 400-800 мг/сут в/в или в/м; витамин Е + ретинол по 1 капсуле 2 р/день, 10 дней; лоратадин 10 мг 1 р/день 10 дней; энтеросорбенты (полиметилсилоксана полигидрат 80 г/сут в 4 приема 3-5 дней, кремния диоксид коллоидный до 12 г/сут, 3-5 дней); плазмаферез.

При запорах использовать лактулозу (30-60 мл/сут).

Диспансеризация

Выписка больных ГА (реконвалесцен-тов) осуществляется по клиническим показаниям и лабораторным критериям. Пациенты выписываются при хорошем самочувствии, отсутствии желтухи, уменьшении размеров печени, гиперферментемии (АЛТ, АСТ) до 2-5 раз выше нормы и повышении общего билирубина не более чем в 2 раза выше нормы.

Переболевшие ГА в течение 2 нед должны считаться временно нетрудоспособными. В дальнейшем, при хорошем самочувствии, возможен допуск к работе или учебе даже при сохраняющемся повышении активности трансаминаз, поскольку ни при затяжном течении, ни при затянувшейся реконвалесценции хронизации процесса не наступает. Переболевшим ГА после выписки на срок от 3 до 6 мес рекомендуется освобождение от физических нагрузок.

Реконвалесценты ГА в лечебном питании не нуждаются и достаточно быстро, через 2 нед после выписки, могут переходить на общий стол. Употребление алкоголя строго исключается на протяжении 6 мес после выписки.
Первый визит пациента, перенесшего ГА, к врачу поликлиники или стационара должен состояться не позднее чем через месяц после выписки. В эти же сроки у него должны быть взяты биопробы (билирубин, АЛТ, АСТ). При нормальных значениях активности трансаминаз и уровня билирубина реконвалесцент может быть снят с диспансерного учета. При обнаружении каких-либо остаточных явлений диспансерное наблюдение продлевается на срок до 3 мес.

Переболевшие ГА из декретированных групп и лица, к ним приравненные, допускаются к работе по клиническим показаниям, но не ранее чем через 2 нед после выписки из стационара. В течение 6 мес переболевшим ГА противопоказаны профилактические прививки согласно календарю, однако допускаются прививки по

экстренным показаниям. Нежелательно в этот период и проведение плановых операций, а также назначение гепатотоксичных лекарственных препаратов.

Гепатит В

Гепатит В (ГВ) - острая инфекционная болезнь человека, вызываемая гепатотропным вирусом, характеризующаяся циклическим течением с интоксикационным, астеновегетативным, диспепсическим, артралгическим синдромами, гепатомегалией, развитием желтухи, геморрагическим синдромом (при тяжелом течении) и заканчивающаяся в большинстве (90%) случаев выздоровлением.

Этиология и эпидемиология

HBV - ДНК-содержащий вирус, принадлежит к семейству гепаднавирусов, роду *Orthohepadnavirus.* HBV высокоустойчив к воздействию физических и химических факторов, сохраняет свою жизнеспособность в сыворотке крови при комнатной температуре в течение 3 мес. Основным источником инфекции являются больные острой или хронической формой HBV-инфекции и бессимптомные ви-русоносители. Основной фактор передачи вируса - кровь и сперма. Заражение происходит как естественными, так и искусственными путями: возможны контактный (половой), вертикальный (от беременной плоду) и артифициальный (парентеральные медицинские и немедицинские манипуляции) пути передачи.

С 2011 г. отмечается снижение заболеваемости острым ГВ среди населения г. Москвы, что связано с высокой эффективностью иммунизации против этой инфекции. Основное место в структуре заболевших острым ГВ принадлежит взрослому населению (95-98%), от 20 до 39 лет, с преимущественно половым (контактным) путем передачи.

Патогенез

HBV попадает в кровь, затем в гепатоци-ты, где в основном происходит его репликация. Доказана внепеченочная репликация вируса в клетках костного мозга, поджелудочной железы, почках, лимфоцитах, эндотелиоцитах. Сложный процесс репликации вируса в цитоплазме и ядре гепатоцита с последовательным образованием кольцевых ковалентно-замкнутых ДНК способствует длительной персистенции вируса в организме, обусловливает сложность иммуноопосредованной элиминации вируса из организма, что и приводит к хронизации инфекции у взрослых в 10% случаев. Принципиальным отличием патогенеза ГВ от других вирусных гепатитов является интеграция сегментов ДНК вируса в геном гепатоцита, геном клеток почек, поджелудочной железы и других клеток организма. Антигены вируса экс-прессируются на клеточной оболочке, связываются с HLA и распознаются цитотоксическими Т-клетками иммунной системы и впоследствии ими лизируются. Количество и активность цитотоксических Т-лимфоцитов определяют исход болезни, а соотношение между субпопуляциями $CD4^+$-лимфоцитов - тип иммунного ответа. Если преобладают $CD4^+$-Т1-хелперы и $CD8^+$-цитотоксические лимфоциты с секрецией провоспалительных цитокиов, то заболевание заканчивается саморазрешающейся элиминацией вируса из организма. Если баланс субпопуляций CD4+-лимфоцитов склоняется в пользу гуморального иммунитета (Th^2-клеток) с секрецией провоспалительных цитокинов IL-4 и IL-10, ингибирующих цитотоксические реакции, то развивается персистенция вируса и возможна хронизация инфекционного процесса. При острой инфекции элиминация вируса происходит цитолитическим и нецитолитическим механизмами. Кроме того, цитотоксические Т-лимфоциты вызывают апоптоз. Избыточный апоптоз и некроз гепатоцитов могут привести к фульминантному течению гепатита. В патогенезе ГВ имеет значение и аутоиммунный механизм, при котором инфицированный вирусом гепатоцит приобретает антигенные свойства, что приводит к образованию АТ к собственным клеткам.

Классификация

1. Клинические варианты: желтушный, безжелтушный, субклинический.

2. По этиологии различаются: острый и хронический ГВ с Δ-агентом; без Δ-агента.

3. По длительности и цикличности течения: острое (до 3 мес); затяжное (более 3 мес); с рецидивами и обострениями (клиническими и биохимическими); хроническое (длительность более 6 мес).

4. Хронический ГВ по принципу инфицированности «диким и мутантным» штаммами: HBe-позитивный хронический ГВ и HBe-негативный хронический ГВ.

5. По тяжести течения: легкая, средне-тяжелая, тяжелая, фульминантная.

6. Осложнения: печеночная кома и воспалительные заболевания желчных путей.

7. Исходы: при остром ГВ: выздоровление, затянувшаяся реконвалесценция, хронический гепатит, летальный исход; при хроническом ГВ: неактивное носительство, ЦП, гепатоцеллюлярная карцинома, летальный исход.

Клиническая картина

Инкубационный период при ГВ длится от 4 нед до 6 мес, в среднем 2-4 мес. Продромальный период острого ГВ может носить астеновегетативный характер (слабость, утомляемость, разбитость, ГБ, нарушение сна) с диспепсическим (снижение аппетита, тошнота, тяжесть в эпи-гастрии и правом подреберье) синдромом и может длиться от 1 до 5 нед. 30% больных в этот период беспокоят ломота в крупных суставах и полиморфная сыпь. У всех пациентов в этот период увеличивается печень и в биохимическом анализе крови регистрируется повышение активности печеночных трансаминаз. В конце продромального (преджелтушного) периода появляется потемнение мочи, иктеричность склер. У небольшой части больных в связи с отсутствием продромального периода заболевание начинается с потемнения мочи и желтушности склер.

С появлением желтухи самочувствие пациента ухудшается: аппетит снижается вплоть до анорексии, тошнота становится постоянной, появляется рвота, нарастает слабость. Продолжительность пред-желтушного периода составляет от 2 до 6 нед. Интенсивность желтухи нарастает постепенно и также постепенно уменьшается. Активность печеночных ферментов в этот период достигает своего максимума и превышает норму в 20-100 раз. При тяжелом течении болезни присоединяются геморрагический синдром и симптомы печеночной энцефалопатии. В периферической крови при этом изменений нет. В этот период возможно развитие холестатического синдрома, при котором пациент жалуется на нестерпимый кожный зуд, бессонницу, слабость. Цвет кожных покровов становится с серовато-зеленоватым оттенком. Печень значительно увеличена. Уровень билирубина может повышаться до 400 мкмоль/л, также повышаются уровень ХС и активность ЩФ, а активность других печеночных ферментов при холестазе повышена умеренно (в 5-10 раз).

Период реконвалесценции характеризуется улучшением клинического самочувствия и нормализацией биохимических показателей в течение 3-6 мес. Ухудшение самочувствия, ферментативное обострение и гипербилирубинемия у пациентов в период реконвалесценции могут быть предвестниками затяжного (хронического) течения, что требует дообследования на Δ-инфекцию и аутоиммунный процесс.

Диагностика

Критериями острого ГВ являются: преимущественная заболеваемость взрослого населения, длительный преджелтушный период (постепенное начало заболевания с

астеновегетативным, диспепсическим и артралгическим синдромами); парентеральный эпиданамнез (беспорядочные незащищенные половые связи, операции, различные медицинские (стоматологические, эндоскопические и гинекологические) обследования и немедицинские (косметические процедуры, пирсинг, татуаж) повреждения кожи и слизистых оболочек в течение последних 6 мес; ухудшение самочувствия больного при появлении желтухи; выраженная гиперферментемия при отсутствии воспалительной реакции в клиническом анализе крови и положительный результат серологической диагностики.

Основным маркером ГВ является HBsAg, который появляется в сыворотке крови в инкубационном периоде, сохраняется в желтушном и периоде ранней реконвалесценции. В случае острого ГВ HBsAg перестает регистрироваться в сыворотке крови пациента через 3 мес от начала желтухи. В то же время могут появляться АТ к HBsAg, которые длительно сохраняются в крови и в комплексе с другими маркерами (HBeAg, анти-HBcore IgG) свидетельствуют о перенесенном ГВ.

Выявление HBsAg является основным маркером для обнаружения HBV. Скринингу на HBsAg подлежат следующие категории населения:

1) беременные в I и III триместре;

2) реципиенты крови и ее компонентов, органов и тканей в течение 6 мес после переливания или пересадки;

3) персонал медицинских организаций при приеме на работу;

4) пациенты центров гемодиализа;

5) пациенты перед выполнением плановых хирургических вмешательств;

6) пациенты наркологических и кожно-венерологических диспансеров один раз в год;

7) контактные лица в очагах ГВ (члены семьи);

8) лица из групп риска: потребители инъекционных наркотиков и их половые партнеры; лица, оказывающие услуги сексуального характера; мужчины, практикующие секс с мужчинами; лица с большим количеством случайных половых партнеров;

9) лица, находившиеся в местах лишения свободы;

10) доноры крови и ее компонентов, доноры спермы и органов;

11) больные с хроническими заболеваниями печени невирусной этиологии (один раз в год).

Одновременно с HBsAg в крови появляются АТ к сердцевидному или ядерному антигену анти-HBcore, которые сохраняются всю жизнь. Диагностическое значение имеют только анти-HBcore класса M.

В конце инкубационного периода в крови появляется еще один маркер ГВ - HBeAg, однако через несколько дней после появления желтухи HBeAg исчезает и в крови появляются АТ к HBeAg.

Различные комбинации сывороточных маркеров могут отражать фазу и прогноз ГВ.

Значение серологических маркеров при ГВ:

■ HBsAg - маркер возможного наличия HBV при острой и хронической HBV-инфекции;

■ анти-HBcore IgM - маркер активной репликации HBV, острой инфекции;

■ анти-HBsAg - маркер, свидетельствующий о ранее перенесенной инфекции или поствакцинальном иммунитете;
■ анти-HBcore IgG - маркер, свидетельствующий об инфицировании человека HBV или перенесенной HBV-инфекции;

■ HBeAg - маркер, свидетельствующий о репликации HBV;

■ анти-HBeAg - маркер, свидетельствующий о завершенной репликации HBV. Для диагностики ГВ активно используется ПЦР-диагностика, позволяющая выявлять ДНК ГВ в сыворотке крови, в лимфоцитах, клетках печени. Уровень виремии свидетельствует об активности инфекционного процесса и необходим для контроля эффективности противовирусного лечения.

Критерии тяжести острых вирусных гепатитов и печеночная энцефалопатия

Для оценки тяжести состояния больных острыми гепатитами необходимо ориентироваться на степень выраженности интоксикационного синдрома, цитолитического синдрома и состояние белково-синтетиче-ской функции печени.

Синдром печеночной интоксикации включает слабость, снижение аппетита, диспепсические расстройства. При нарастании интоксикации у больных усиливается слабость вплоть до полной адинамии, появляются тошнота, рвота, боли в животе, головокружения, сонливость днем, кошмарные сновидения, ощущения «провалов», дезориентация во времени, снижение интеллекта и критики к себе.

Цитолитический синдром характеризуется степенью повышения активности печеночных ферментов, значения которых при тяжелом течении могут превышать нормальные пределы в 100 раз, а при крайне тяжелом течении - резко снижаться (что характеризует массивный цитолиз), а уровень билирубина, напротив, - значительно повышаться (феномен билирубин-ферментной диссоциации).

Белково-синтетическая функция печени оценивается по снижению уровня альбумина и протромбинового индекса. Проявления геморрагического синдрома (петехии, носовое кровотечение, следы кровоизлияний после венепункций и т.д.) также учитываются при оценке степени тяжести больного с вирусным гепатитом. Тяжелая форма гепатита может сопровождаться развитием острой печеночной энцефалопатии, в течение которой выделяют 4 стадии (фазы). I стадия острой печеночной энцефалопатии характеризуется клиническими симптомами, соответствующими тяжелому течению вирусного гепатита (возбудимость, апатия, эйфория, утомляемость, НР сна, бессонница ночью и сонливость днем, кошмарные сновидения, легкий тремор, нарушение координации), поэтому врачи должны быть крайне внимательны к пациентам с тяжелым течением вирусного гепатита, чтобы не пропустить развитие тяжелого осложнения - печеночной комы.

II стадия характеризуется выраженной сонливостью и заторможенностью пациента, частичной дезориентаций его в месте и пространстве, неадекватным поведением, замедленной реакцией на осмотр (односложность ответов с паузами), «хлопающим» тремором (астериксис), дизартрией.

При III стадии острой печеночной энцефалопатии у пациента может отсутствовать реакция на громкий окрик, отмечаются сопорозное состояние, широкие зрачки, полная дезориентация, невнятная и нечеткая речь, гиперрефлексия, появляются патологические рефлексы (Бабинского, Гордона), гипервентиляция и печеночный запах изо рта.

IV стадия острой печеночной энцефалопатии, или печеночная кома, - тяжелая стадия печеночной энцефалопатии, выражающаяся в отсутствии ответа на раздражители и отсутствии сознания.

Лечение

Больные с острым ГВ подлежат обязательной госпитализации с выполнением всех принципов терапии пациентов с вирусными гепатитами (диета №5, режим с ограничением физических нагрузок, де-зинтоксикационная терапия в зависимости от степени тяжести болезни). Больным с выраженным холестатическим синдромом назначают препараты урсодезоксихолевой кислоты. Противовирусная терапия (интерферонами и аналогами нуклеозидов) острого ГВ не проводится.

При тяжелом течении острого ГВ с угрозой развития печеночной энцефалопатии проводится интенсивная терапия в реанимационном отделении. Терапия должна быть превентивной (упреждающей). Основным условием успешного лечения больных является предупреждение кишечной аутоинтоксикации, что достигается исключением из пищи белков; высокими очистительными клизмами; назначением энтеросорбентов. Пациентам проводятся адекватная инфузионная терапия, переливание свежезамороженной плазмы, альбумина, ингибиторов протеаз (апротинин), аминокислотных смесей (ор-нитин, инозин + меглюмин + метионин + никотинамид + янтарная кислота, аминокислоты для парентерального питания), методы эфферентной терапии (гемосорб-ция, плазмасорбция).

Вводят препараты витамина К (3 мл 1% раствора менадиона натрия бисульфита внутримышечно 1 р/сут); препараты, снижающие образование и всасывание аммиака (лактулоза); препараты, усиливающие метаболизм аммиака в кишечнике (орнитин). Для достижения мочегонного эффекта могут использоваться антагонисты альдостерона (спиронолак-тон). Учитывая риск развития желудочно-кишечных кровотечений, необходимо назначать ингибиторы протонного насоса. Для профилактики бактериальной инфекции, сепсиса назначают антибиотики широкого спектра действия (цефалоспорины III-IV поколения). Фульминантное течение острого ГВ может приводить к развитию полиорганной недостаточности, что делает необходимым проведение альбуминового диализа с помощью системы MARS (Molecular Absorbent Resycling System).

Схема лечения больного острым ГВ

1. Этиотропная терапия.

В связи с тем что 90% больных острым ГВ выздоравливают, специфическое противовирусное лечение не проводится.

При тяжелом течении острого ГВ, при микст-инфекции с Δ-вирусом и/или HCV могут быть использованы интерфероны и аналоги нуклеозидов. Энтекавир 0,5 мг 1 р/сут, в качестве монотерапии назначается ежедневно; телбивудин 600 мг 1 р/день; тенофовир 300 мг в день в течение 3-12 мес. Терапия прекращается при наступлении серокон-версии (HBsAg→anti-HBsAg; HBeAg→ anti-HBeAg) и отрицательного результата ПЦР-диагностики ультрачувствительным способом. Пэгинтерферон альфа-2а (40 кДа) (180 мкг 0,5 мл) назначается п/к 1 раз в неделю в течение 3-6 мес при микст-инфекции с Δ-агентом.

2. Патогенетическая терапия.

Купирование интоксикационного синдрома: обильное питье минеральной воды, внутривенное введение 5% раствора декстрозы, 5% аскорбиновой кислоты, 0,9% раствора натрия хлорида, 1,5% раствора меглюмина натрия сукцината, инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты до 1,5-2,0 л в сутки под контролем диуреза.

При холестатическом синдроме: урсо-дезоксихолевая кислота (10 мг/кг массы тела в сутки) при отсутствии противопоказаний; дрота-верин 40 мг 2 р/сут; аминофиллин 150 мг 2 р/сут; преднизолон 30 мг/кг массы тела в сутки в

течение 3 дней; адеметионин 400-800 мг/сут в/в или в/м; витамин Е + ретинол по 1 капсуле 2 р/день; лоратадин 10 мг 1 р/день 10 дней; энтеросорбенты; плазмаферез.

Пробиотики: бифидобактерии бифи-дум по 1 пакетику 3-4 р/сут 5 дней; бифидобактерии лонгум + энтеро-коккус фэциум по 1 капсуле 4 р/сут 5 дней; максилак по 1 капсуле в день во время еды 10 дней; Примадофилус 290 мг по 1 капсуле в день, от 10 дней до 1 мес.*

При тяжелом течении: витамин К (ме-надиона натрия бисульфит 3,0-4,0 мл в/м 1 р/сут) 5 дней; лактулоза по 30 мл 3 р/день 3-5 дней; ампициллин по 1,0 г 4 р/день в/м для профилактики бактериальной инфекции, в течение 5 дней; орнитин 500 мг/мл 10 мл в/в; омепразол 20 мг 2 р/день в течение 10 дней; спиронолактон 100-150 мг/сут; трансфузия свежезамороженной плазмы, 20% раствора альбумина; этамзилат 2,0 мл 3 р/сут и т.д.

Диспансеризация

Выписка реконвалесцентов производится по тем же клиническим показаниям, что и при ГА. Больному выдается памятка с указанием рекомендуемого режима и диеты (стол №5). Диспансерное наблюдение реконвалесцентов ГВ составляет 12 мес.

Первый осмотр реконвалесцента ГВ должен проводиться врачом того стационара, в котором больной находился на лечении в течение первых 3 мес. При отсутствии клинико-биохимических (слабость, снижение работоспособности, снижение аппетита, гепатоспленомегалия, гипербилирубинемия, гиперферменте-мия) симптомов сохраняющейся инфекции пациенты переводятся под наблюдение в поликлинику по месту жительства, где обследуются 1 раз в 3 мес (через 3, 6, 9, 12 мес) после выписки из стационара. В обязательный перечень лабораторного обследования при диспансеризации пациентов входит определение серологических маркеров ГВ (HBsAg, анти-HBcoreIgM, анти-HBcoreIgG, анти-HBs, HBeAg, anti-HBeAg), а также определение ДНК ГВ.
Реконвалесценты снимаются с учета по истечении срока наблюдения при отсутствии признаков хронического вирусного гепатита. У них в крови не должны определяться HBsAg, HBeAg а также анти-HBcoreIgM и ДНК ГВ. Через 6-8 мес в крови реконвалесцентов должны определяться анти-HBs, анти-HBe, анти-HBcoreIgG.

Пациенты с сохраняющейся HBs-антигенемией спустя 4 мес после выписки из стационара представляют собой группу риска по возможности хронизации инфекционного процесса и присоединения Δ-вирусной инфекции.

В течение 6 мес после выписки из стационара противопоказаны профилактические прививки, кроме противостолбнячной и антирабической вакцины. Нежелательно проведение плановых операций, противопоказано применение гепатотоксичных медикаментов, женщинам рекомендуется избегать беременности в течение года после выписки.

Критерием установления латентного хронического носительства HBsAg являются:

■ обнаружение HBsAg в крови на протяжении не менее 6 мес;

■ нормальные показатели активности

АЛТ и АСТ;

■ отсутствие серологических маркеров репликации (HBeAg и HBcoreIgM);

■ полное отсутствие каких-либо клинических проявлений HBV-инфекции;

■ отсутствие морфологических признаков хронического гепатита или клиническая картина хронического гепатита с минимальной некровоспалительной активностью (A 0-1, F 0-1 по METAVIR);

■ низкий или неопределяемый уровень ДНК ГВ в крови или уровень <10^3 копий/мл.

Лептоспироз

Лептоспироз (болезнь Васильева-Вей-ля, инфекционная желтуха, водная лихорадка) - острая природно-очаговая зоонозная болезнь, вызывается различными серотипами лептоспир и характеризуется выраженной интоксикацией, поражением почек, печени и нервной системы.

Этиология и эпидемиология

Возбудителями лептоспироза являются микроорганизмы, отнесенные к роду *Leptospira,* который состоит из двух видов: *L. interrogans* и *L. biflexa.* Патогенные лептоспиры составляют 20 групп, включающих 250 серологических вариантов. По патогенным свойствам лептоспиры относятся к тканевым паразитам, поражающим почки, печень, сосуды, мышцы, нервную ткань.

Важным свойством лептоспир является их способность к образованию эндо- и экзотоксиноподобных веществ, а также гемолизина, фибринолизина, липазы и плазмокоагулазы, обусловливающих патофизиологические и патоморфологические изменения в организме больного.

Источником инфекции для человека являются многие дикие и сельскохозяйственные животные (собаки, свиньи, крупный рогатый скот, овцы, лисицы). В природных очагах резервуаром лепто-спир чаще бывают грызуны (серые полевки, мыши, крысы) и насекомоядные (ежи, землеройки), длительно выделяющие возбудителя в окружающую среду с мочой.

Основной механизм заражения лепто-спирозом фекально-оральный. Ведущим фактором передачи во всех очагах является вода, загрязняемая мочой инфицированных животных. Реже передача осуществляется через продукты, еще реже - в результате прямого контакта с больными животными (профессиональные случаи заболевания у животноводов, ветеринаров, дератизаторов, рабочих мясокомбинатов и т.д.). При наличии микротравм на коже и слизистых оболочках человека возможно заражение перкутанным механизмом. Для лептоспироза характерна летне-осенняя сезонность с пиком заболеваемости в августе.

Патогенез

Инфекционный процесс при лептоспирозе условно делится на 5 сменяющих друг друга фаз, которые соответствуют периодам болезни.

I фаза соответствует инкубационному периоду, при котором возбудитель активно проникает через поврежденную кожу и слизистые оболочки глаз, носа, рта, пищевода и с током крови попадает в различные органы, но главным образом

в почки и печень (первичная бессимптомная лептоспиремия). Продолжительность инкубационного периода в среднем 6-14 дней.
II фаза заболевания (вторичная лепто-спиремия) соответствует начальному периоду заболевания или генерализации инфекции. Длительность этой фазы составляет 3-7 дней. В этот период характерно проникновение лептоспир в поперечно-полосатую скелетную мускулатуру, эндотелий сосудов, проникновение через гемато-энцефалический барьер.

III фаза характеризуется тяжелым поражением внутренних органов и соответствует периоду разгара болезни. Начинается с конца 1-й недели и продолжается до 3-й

недели болезни (токсическая фаза). В этом периоде лептоспиры могут проникать непосредственно в клетки органов-мишеней (печень, почки, мышцы), вызывая структурно-функциональные нарушения. В результате действия токсинов лептоспир на кровеносные сосуды (капилляры) повышается проницаемость их стенок. При этом возможны как мелкие диапедезные кровоизлияния в паренхиматозные органы, оболочки и ткань мозга, серозные оболочки (брюшина, плевра), кожу и слизистые оболочки, так и внутренние и наружные кровотечения. Продуцируемый лептоспирами гемолизин повреждает мембрану эритроцитов и вызывает их гемолиз.

IV фаза патогенеза характеризуется формированием нестерильного иммунитета. В крови нарастает количество специфических АТ при сохранении возбудителя в организме (главным образом в почках). В этой фазе могут возникать рецидивы заболевания, осложнения со стороны глаз, почек, сердца, нервной системы. IV фаза соответствует периоду ранней реконвалесценции - 3-4 нед болезни.

V фаза характеризуется образованием стерильной стадии иммунитета. Иммунитет серовароспецифичен, поэтому возможна реинфекция другими серова-рами лептоспир. Эта фаза соответствует 5-6-й неделям болезни и клинически характеризуется выздоровлением (период реконвалесценции).

Клиническая классификация

1. По степени тяжести выделяют: легкую, среднетяжелую, тяжелую степень.

2. По форме течения: острую, затяжную; желтушную, безжелтушную; с рецидивами и без рецидивов; с осложнениями и без осложнений.

3. По исходам: с выздоровлением; с ре-зидуальными проявлениями со стороны внутренних органов; летальный.

Клиническая картина

В течении лептоспироза выделяют инкубационный период, начальный, разгара и реконвалесценции. При лептоспирозе выделяют следующие клинические синдромы: интоксикационный, геморрагический, гепатомегалии, почечной недостаточности (уремический), синдром сыпи, менингеальный синдром, синдром желтухи. Инкубационный период длится в среднем 7-14 дней, но может колебаться от 3 до 30 дней. Заболевание начинается, как правило, остро, без продромального периода, с потрясающего озноба и быстрого подъема температуры до 39-40 °С, которая становится ремиттирующей или постоянной и держится в среднем 7 - 12 дней. Температура снижается ускоренным лизисом. Для лептоспироза характерен многоволновый тип температурной кривой.

С первых дней болезни у большинства больных отмечаются сильные боли в мышцах ног (особенно икроножных), мышцах поясницы, передней брюшной стенки, шеи и затылка, усиливающиеся при движении и пальпации. Лицо больного одутловатое, гиперемированное, склеры инъецированы с возможными кровоизлияниями. На губах и крыльях носа нередко появляются герпетические высыпания. Энантема на СО рта и полиморфная сыпь на коже туловища и конечностей встречаются редко.

На 4-7-й день болезни присоединяется геморрагический синдром в виде кровоизлияний в склеры, носовых кровотечений, петехиальной сыпи, кровоизлияний в местах инъекций, положительного симптома «щипка и жгута».
В конце начального периода возникают первые симптомы поражения почек в виде болей в пояснице, снижения диуреза и появления белка, цилиндров (гиалиновые, восковидные и зернистые) и эритроцитов в анализе мочи. В этот период надо контролировать содержание мочевины, креатинина в сыворотке крови больного, так как «почечная» симптоматика может маскироваться под выраженной интоксикацией.

На 4-10-й день от начала болезни может появляться желтуха, что совпадает нередко с завершением первой лихорадочной волны. Интенсивность желтухи соответствует тяжести заболевания. Желтуха сопровождается потемнением мочи, гепатомегалией и иногда кожным зудом. Больной несколько заторможен, адинами-чен, жалуется на ГБ, слабость, плохой сон, тошноту, рвоту.

В период разгара болезни клиническую картину болезни определяют симптомы поражения органов и систем. Именно по-лиорганность поражения может создавать трудности в дифференциальной диагностике заболевания. Нарастает почечная недостаточность, олигурия сменяется анурией, появляются симптомы уремической интоксикации (рвота, икота, нарушение сознания). Вместе с уменьшением количества мочи в крови пациента повышается уровень мочевины, креатинина, остаточного азота. У 10% больных развивается острая почечная недостаточность. Вслед за патологией почек нарастают желтуха и печеночная недостаточность.

В период разгара прогрессирует геморрагический синдром. При осмотре пациента отмечаются снижение АД, тахикардия, приглушенность сердечных тонов, расширение границ сердца. Поражение легких может выражаться от ОБ до очаговой пневмонии. При тяжелом течении лептоспироза возможны кровохарканье и развитие геморрагического отека легких. Значительные изменения наблюдаются со стороны ЦНС: ГБ, бессонница, бред, нарушение сознания, возбуждение или заторможенность. У некоторых больных появляется менингеальный синдром, при этом в спинномозговой жидкости можно обнаружить возбудителя, цитоз до 5000 клеток в 1 мкл лимфоцитарно-нейтрофильного характера с незначительным увеличением белка, снижением хлоридов и сахара. В этот период на высоте интоксикации возможно развитие инфекционно-токси-ческого шока.

Период реконвалесценции (ранней и поздней) начинается с 3-4-й недели болезни и характеризуется постепенным уменьшением симптомов интоксикации, уменьшением желтухи, восстановлением диуреза. Однако после купирования основных симптомов заболевания длительно сохраняются астенический синдром, вегето-сосудистая дистония, полинейропатии, миокардиодистрофия, изменения функции почек в виде хронического нефрозо-нефри-та, поражение зрения (иридоциклит).

Течение болезни обычно заканчивается выздоровлением. Общая продолжительность болезни 4-6 нед, но возможны рецидивы (20-60%), с продолжительностью 1-5 дней и возвратом всей симптоматики, как правило, в более легкой степени.

Дифференциальную диагностику следует проводить с геморрагическими лихорадками, гриппом, ГА, малярией, сыпным и брюшным тифом, менингококковой инфекцией, псевдотуберкулезом и иерси-ниозом.

Диагностика

Для желтушной формы лептоспироза характерна настолько яркая клиническая картина, что она не вызывает значительных затруднений в распознавании. Лептоспироз всегда начинается остро, с высокой лихорадки, сопровождающейся сильными головными и мышечными болями. Причем миалгии (боли в мышцах шеи, поясницы, икроножных мышцах) достигают такой силы и значимости, что считаются патогномоничными для этого заболевания. Желтуха при лептоспирозе появляется, как правило, с 5-7-го дня болезни, достаточно яркая и может сопровождаться кожным зудом. С 3-го дня болезни возможно появление экзантем и различных симптомов геморрагического синдрома. Но самым важным является поражение почек со всеми клиническими проявлениями прогрессирующей острой почечной недостаточности. Нельзя игнорировать и характерный эпиданамнез (купание и использование для бытовых нужд воды из открытых водоемов, рыбная ловля, сельскохозяйственные работы на заболоченных почвах, уход за больными животными, наличие в доме

мышей, собак) в пределах инкубационного периода для ранней диагностики желтушной формы лептоспироза.

В общем анализе крови для лептоспироза характерны нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом формулы влево (до 20×10^9/л), анэозинофилия, лимфо-пения, увеличение СОЭ до 50 мм/ч. При тяжелом течении развивается анемия средней степени тяжести. В анализе мочи - ПУ, лейкоциты, эритроциты и цилиндры. В биохимическом анализе крови при наличии желтухи обнаруживают повышение уровня билирубина как за счет прямой, так и непрямой фракции, умеренное повышение активности АЛТ и АСТ (в 2-10 раз). О тяжести поражения почек свидетельствует степень повышения мочевины, остаточного азота, креатинина, калия в сыворотке крови.

Специфическая диагностика лептоспироза включает бактериоскопические и серологические методы. Бактериоскопи-ческий метод применяется только в течение первых 5 дней от начала заболевания, при этом берется кровь, готовится препарат «раздавленная капля» и изучается в темном поле.

Серологические методы исследования считаются классическими, специфическими и основными методами диагностики лептоспироза. К ним относится реакция микроагглютинации лептоспир. Исследуют парные сыворотки на 2-3-й неделе болезни и в динамике через 7-10 дней для выявления нарастания титра АТ не менее чем в 4 раза. Кроме того, можно использовать РСК с эритроцитами, нагруженными лептоспирами и ИФА.
ПЦР при лептоспирозе используется для подтверждения диагноза с первых дней заболевания, в крови, моче и ликворе.

Лечение

Для проведения своевременной и правильной терапии необходимо обеспечить раннюю госпитализацию всех больных, у которых на основании клинико-эпидеми-ологических данных можно заподозрить лептоспироз. Лечение больных лептоспирозом проводится в инфекционных стационарах. В связи с тем что больные эпидемиологической опасности для окружающих не представляют, интенсивную терапию можно проводить в отделении реанимации и интенсивной терапии общесоматического стационара.

В остром периоде болезни назначаются постельный режим, гигиенический туалет полости рта, слизистых оболочек и кожи. Питание больных лептоспирозом должно быть богатым по содержанию белков, углеводов, жиров растительного происхождения и витаминов. У больных в фазе олигурии ограничивается объем жидкости, исключаются калийсодержащие продукты, пищевая соль. При желтухе назначается стол №5. Режим питания в виде стола №7 рекомендовано соблюдать всем пациентам в течение 3 мес после выписки из стационара.

Основными методами лечения лептоспироза являются антибактериальная и патогенетическая терапия. Введение специфического противолептоспирозно-го иммуноглобулина в настоящее время не практикуется.

АБТ необходимо проводить на протяжении всего лихорадочного периода и еще 3 дня при нормальной температуре тела. Наиболее эффективным препаратом остается пенициллин и его производные. При явлениях лептоспирозного менингита суточная доза пенициллина может достигать 18-20 млн ЕД/сут. Однако при назначении пенициллинов у больного может развиться реакция Яриша-Герксгеймера, которая может способствовать развитию инфекционно-токсического шока, поэтому пациенты должны находиться под постоянным наблюдением. Кроме пенициллина, для лечения лептоспироза с успехом используются цефалоспорины III поколения, фторхинолоны II-IV поколений.

Патогенетическая терапия лептоспироза направлена на борьбу с интоксикацией, геморрагическими проявлениями, на поддержание функции почек, печени и сердечно-сосудистой системы. При среднетяжелых и тяжелых формах объем инфузионной терапии составляет в среднем от 1200 до 2000 мл жидкости в сутки преимущественно изотоническими растворами кристаллоидов, 5% раствором декстрозы, изотоническим раствором NaCl, 1,5% ме-глюмина натрия сукцинатом, инозином + меглюмином + метионином + никотинами-дом + янтарной кислотой.

При выраженном геморрагическом синдроме применяются кровоостанавливающие средства: менадиона натрия бисульфит 1% 1 мл 2-3 р/сут в/в, рутозид, аскорбиновая кислота 10 мл 5% в/в в сутки, глюконат Ca, аминокапроновая кислота 5% 200 мл в/в в сутки, в сочетании с массивными дозами ГК (преднизолон 90-180 мг внутривенно в сутки). При развитии ДВС-синдрома терапия ведется с учетом его стадии. При коагуляционном варианте ДВС-синдрома применяют НМГ; при повышенной агрегации тромбоцитов назначают антиагреганты (пентоксифиллин); при фи-бринолитическом варианте - ингибиторы протеаз; при коагулопатии потребления - плазмаферез с инфузией свежезамороженной одногруппной плазмы.

При тяжелых формах лептоспироза применяется гемосорбция. В лечении острой почечно-печеночной недостаточности предпочтение отдается методам плазмасорбции, плазмафереза и плаз-мообмена. При повышении уровня мочевины более 35 ммоль/л, калия - более 7,5 мкмоль/л показана диализная терапия.

Лица, переболевшие лептоспирозом, подлежат диспансерному наблюдению в течение 6 мес с обязательным клиническим обследованием у окулиста, невропатолога и терапевта в первый месяц после перенесенного заболевания. В последующем диспансерные наблюдения осуществляются ежемесячно участковыми врачами с привлечением специалистов по профилю клинических проявлений. Проводятся также контрольные общие анализы крови и мочи, а пациентам, перенесшим желтушную форму болезни, биохимический анализ крови.

При наличии стойких остаточных явлений пациенты, переболевшие лептоспирозом, подлежат диспансерному наблюдению узкими специалистами (окулист, невропатолог, кардиолог, нефролог и др.) в течение 2 лет.

Схема лечения больного лептоспирозом

1. Этиотропная терапия.

Среднетяжелые формы, безжелтушные формы и неосложненные формы лептоспироза: доксициклин по 0,1 г 2 р/день, 7-10 дней; ампициллин по 1,0 г 4 р/сут 7-10 дней. Желтушные, осложненные, тяжелые формы: бензилпенициллин 100-200 тыс. ЕД (кг/сут) в/м или в/в; ципрофлокса-цин 0,5 г 2 р/сут в/в, цефтриаксон по 1,0 г 2-4 р/день в/м или в/в весь лихорадочный период и еще 3 дня при нормальной температуре тела.

2. Патогенетическая терапия.

Пробиотики: бифидобактерии бифи-дум по 1 пакетику 3-4 р/сут 5 дней; бифидобактерии лонгум + энтеро-коккус фэциум по 1 капсуле 4 р/сут 5 дней; максилак по 1 капсуле в день во время еды 10 дней; Примадофилус 290 мг по 1 капсуле в день, от 10 дней до 1 мес.*

Энтеросорбенты: лактулоза + лигнин гидролизный по 50 г каждые 6 ч, 3-5 дней; полиметилсилоксана полигидрат 80 г/сут на 4 приема 3-5 дней, кремния диоксид коллоидный до 12 г/сут, 3-5 дней.

Купирование интоксикационного синдрома: обильное питье минеральной воды, внутривенное введение 5% раствора декстрозы, 5% аскорбиновой кислоты, 0,9%

раствора натрия хлорида, дисоли, 1,5% раствора меглюмина натрия сукцината, инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты до 1,5-2,0 л в сутки под контролем диуреза. При выраженной интоксикации и геморрагическом синдроме показано применение ГК (преднизолон 90-180 мкг/сут в/в, в течение 2-3 дней). При появлении признаков тромбогеморрагического синдрома применяется гепарин до 10 тыс. ЕД однократно п/к или в/в, с последующей коррекцией дозы в зависимости от коагулограммы. Оптимизация гемодинамики достигается в/в введением допамина (дофамин) 1-5 мкг/кг мин. Показано переливание свежезамороженной одногрупп-ной плазмы. Иммунокорректоры для профилактики развития затяжного течения: аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин 50 мкг/мл по 1 мл в день в/м через день, 5 инъекций, аминодигидрофталазиндион натрия по 100 мг в/м 2 р/день в течение 5 дней.

Псевдотуберкулез

Псевдотуберкулез (дальневосточная скарлатиноподобная лихорадка) - острая инфекционная болезнь с фекально-ораль-ным механизмом передачи возбудителя, характеризующаяся полиморфизмом клинических проявлений с общей интоксикацией, поражением ЖКТ, опорно-двигательного аппарата, печени и других органов, экзантемой, часто рецидивирующим и затяжным течением.

Эпидемиология и эпидемиология

Возбудителем псевдотуберкулеза является *Y. pseudotuberculosis,* обладающая факторами адгезии, колонизации, инвазией и способностью к внутриклеточному размножению. Механизмы передачи возбудителей псевдотуберкулеза и иерсини-оза очень схожие. Источником инфекции являются грызуны, у которых заболевание может протекать как в острой, так и хронической форме. Человек заражается при употреблении овощей, фруктов, молочных продуктов и воды без термической обработки, загрязненных испражнениями грызунов. Эндемичными территориями по псевдотуберкулезу считают Центральную часть и Северо-запад Российской Федерации.

Патогенез

Внедрение возбудителя начинается в ротовой полости, в миндалины, что может проявляться тонзиллитом. Преодолев желудочный барьер, большая часть возбудителя проникает в лимфоидные образования подвздошной и слепой кишки, далее в СО кишки. Поражение эпителиоцитов может привести к развитию язв. Размножившись в достаточном количестве, возбудитель с током крови разносится по всем органам (печень, легкие, селезенка) и системам с формированием милиарных абсцессов. Схематично патогенез псевдотуберкулеза можно представить в виде последовательно сменяющих друг друга фаз: первая фаза в основном связана с поражением лимфоидного аппарата кишечника, вторая фаза - это первичная бактериемия, третья фаза - системных проявлений, освобождение организма от возбудителя и формирование иммунитета происходит в четвертую фазу. Особенностью возбудителя является его длительная персистенция в лимфатических узлах и селезенке, что может привести к повторной бактериемии, клинически проявляющейся рецидивом заболевания. По данным литературы, до 25% пациентов, перенесших псевдотуберкулез, впоследствии могут страдать хроническими заболеваниями соединительной ткани, аутоиммунными гепатитами, эндо- и миокардитами, болезнью Крона.

Классификация

1. Абдоминальная форма (мезентери-альный лимфаденит, терминальный илеит, острый аппендицит).

2. Смешанная форма: скарлатиноподоб-ный и септический вариант.

3. По течению: с рецидивами, без рецидивов.

Клиническая картина

Заболевание характеризуется цикличностью со сменой периодов: инкубационный, начальный, разгара, реконвалесценции (ранней и поздней).
Длительность инкубационного периода в среднем составляет 5 - 10 дней. Клинические проявления начального периода (до 5 дней) независимо от формы заболевания характеризуются острым началом с быстрого подъема температуры до 38-40 °С, ГБ, озноба, резкой слабости, анорексии, артралгий и миалгий. Именно в этот период у пациентов могут появляться признаки поражения верхних ДП (заложенность носа, першение в горле, дискомфорт при глотании, кашель). СО ротоглотки ярко гиперемирована («полыхающий зев») с энантемами на мягком нёбе. Язык в первые дни болезни обложен серовато-белым налетом, с 3-го дня он начинает очищаться и приобретать вид «малинового» с выраженными сосочками на конце. Нередко появляется герпетическая сыпь на губах и крыльях носа. В конце начального периода у некоторых пациентов появляются тяжесть в животе, послабление стула, тошнота. Подобные проявления болезни иногда приводят к постановке диагноза острого респираторного заболевания. Специфические симптомы, характерные для каждой клинической формы, появляются в следующий период разгара болезни, который может длиться от 5 до 25 дней.

Наиболее распространенный вариант псевдотуберкулеза - скарлатиноподобный. Одним из ярких симптомов этого варианта является сыпь. По своему характеру она обильная мелкоточечная с преимущественной локализацией на коже груди, туловища и конечностей. При выраженной интоксикации сыпь может приобретать геморрагический характер. У большинства пациентов при этой форме наблюдаются гиперемия и отечность кожи кистей и стоп, а также лица - симптомы «перчаток, носков и капюшона», постоянный зуд ладоней и подошв, бледный носогубный треугольник, стойкий белый дермографизм. Наличие такого симптомокомплекса делает это заболевание схожим со скарлатиной.
Абдоминальная форма псевдотуберкулеза проявляется приступообразными болями в правой подвздошной области или вокруг пупка, симптомами энтероколита, что приводит к госпитализации таких пациентов в хирургическое отделение с подозрением на острый аппендицит.

Мезентериальный лимфаденит псевдотуберкулезной этиологии и острый аппендицит имеют схожую симптоматику с абдоминальной формой. Пациенты жалуются на тошноту, рвоту, жидкий стул, постоянную боль, преимущественно в правой подвздошной области, лихорадку и другие симптомы интоксикации. Локальная болезненность и сомнительные симптомы раздражения брюшины обязывают дифференцировать эти формы псевдотуберкулеза с острым аппендицитом.

Для терминального илеита характерны локализованные боли в правой подвздошной области, тошнота, рвота, послабление стула и увеличение печени. Такой симптомокомплекс характерен для периода рецидива.

Поражение органов пищеварительной системы не ограничивается только патологическими изменениями ЖКТ. Часто выявляется поражение печени, представляющее по существу острый паренхиматозный гепатит, выраженность которого зависит от тяжести заболевания. Клинико-лабораторные признаки псевдотуберкулезного гепатита схожи с иер-синиозным гепатитом. Поражение печени проявляется увеличением ее размеров, желтушным окрашиванием кожных покровов, иктеричностью склер, повышением содержания билирубина в сыворотке крови, уробилинурией и положительной реакцией на желчные пигменты в моче. В сыворотке крови отмечается диспроте-инемия, характеризующаяся снижением содержания альбумина и увеличением γ-глобулинов и активности АЛТ. Желтуха у больных с

псевдотуберкулезом продолжается до 2 нед. После нормализации температуры тела и улучшения общего самочувствия она быстро исчезает. Дифференцировать желтуху при псевдотуберкулезе необходимо в первую очередь с ГА.

Смешанная форма псевдотуберкулеза характеризуется полисиндромностью (полисистемностью) и ярко выраженными проявлениями всех клинических симптомов: рецидивирующий тонзиллит; синдром обильной полиморфной сыпи с преимущественной локализацией вокруг крупных суставов, на ладонях и стопах и крупнопластинчатым шелушением в период ее угасания; выраженные ар-тралгии (лучезапястные, межфаланго-вые, коленные и голеностопные суставы) и миалгии (в мышцах шеи, живота, конечностей); увеличение печени и селезенки с возможным развитием желтухи; поражение мочевыводящей системы. В остром периоде болезни могут быть увеличены лимфатические узлы - подчелюстные, шейные, подмышечные. При смешанной форме псевдотуберкулеза отмечаются также изменения со стороны периферической (полиневриты) и вегетативной нервной системы (потливость, лабильность пульса, диссоциация АД на правой и левой руках, парестезии, бледность или гиперемия кожи, эмоциональная лабильность, расстройство сна). В лихорадочном периоде у значительной части больных отмечались гипотензия и брадикардия. Поражение мочевыделительной системы при псевдотуберкулезе лабораторно выражается в умеренной ПУ, лейкоцитурии, микрогематурии.

После исчезновения сыпи и снижения температуры тела состояние больных улучшается и симптомы поражения пищеварительной системы и артралгии исчезают. Наступает период реконвалесценции (ранней и поздней), или угасания симптомов заболевания, который продолжается от 5 до 30 дней. У 20-40% больных в этот период может возникнуть рецидив или обострение болезни. Рецидивом называется вторая волна заболевания на фоне нормального самочувствия (на фоне стойкой ремиссии), а обострением называется вторая волна заболевания в конце периода разгара или ранней реконвалесценции. Продолжительность рецидивов и обострений не превышает 15 дней, и они характеризуются менее выраженными симптомами основного заболевания.

Диагностика

Диагностика заболевания значительно облегчается при групповой заболеваемости и основывается на эпидемиологических данных, клинической картине и результатах лабораторных методов. У амбулаторных врачей распознавание желтушной формы псевдотуберкулеза вызывает сложности. Желтуха при псевдотуберкулезе появляется на высоте лихорадки и быстро угасает при купировании основных симптомов интоксикации. Поможет врачу поставить верный диагноз картина периферической крови с лейкоцитозом (от $20\text{-}30 \times 10^9$/л), нейтрофилезом, эозинофи-лией и повышенной СОЭ; умеренное повышение активности печеночных транс-аминаз в сыворотке крови, серологические и бактериологические методы исследования в комплексе. Основными материалами для бактериологического исследования служат кровь, испражнения, рвотные массы, моча, смывы из ротоглотки. В серологической диагностике предпочтение отдается реакции непрямой гемагглютинации (РНГА) с парными сыворотками. Аллерго-диагностика псевдотуберкулеза в настоящее время широко не используется.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика псевдотуберкулеза проводится в зависимости от периода и клинической формы заболевания. В начальном периоде, когда выражен синдром общей интоксикации, а признаков локальных поражений и сыпи еще нет, необходимо исключить грипп, ангину, острое респираторное заболевание. От гриппа и других острых респираторных заболеваний псевдотуберкулез отличается слабой выраженностью катарального синдрома, без ларингита и трахеита, наличием гиперемии и отечности ладоней и стоп. От ангины псевдотуберкулез отличается

отсутствием налетов на миндалинах и выраженной боли. У большинства пациентов при ангине увеличиваются подчелюстные лимфоузлы, что нехарактерно для псевдотуберкулеза.
В разгар болезни с появлением сыпи псевдотуберкулез следует дифференцировать со скарлатиной и краснухой. При скарлатине сыпь обильная, однородная, точечная, по всему телу, со сгущением в естественных складках кожи. Она обнаруживается в основном в первые сутки заболевания на гиперемированном фоне кожи. Для скарлатины нехарактерны боль в животе, расстройство стула, волнообразный тип температурной кривой, отечность ладоней и стоп, боли в суставах и развитие гепатита.

Краснуха отличается от псевдотуберкулеза увеличением заднешейных и затылочных лимфоузлов, отсутствием артралгий и нарушения стула. В периферическом анализе крови при краснухе отмечается лейкопения.

Генерализованная форма псевдотуберкулеза имеет сходство с тифо-паратифозными заболеваниями. Для брюшного тифа характерно позднее появление единичной розеолезной сыпи на коже верхней части живота и грудной клетки (8-10-й день болезни). Пациенты бледные, заторможенные и адинамичные. В крови имеет место лейкопения с относительным лимфоцитозом.

Особого внимания в плане дифференциальной диагностики требует абдоминальная форма псевдотуберкулеза, которая имеет некоторые сходства с острым аппендицитом, геморрагическими лихорадками, энтеровирусными инфекциями (эпидемическая миалгия).

Желтушную форму псевдотуберкулеза необходимо дифференцировать с ГА. Для этого необходимо тщательно изучить эпиданамнез, с установлением контакта с больным гепатитом. При ГА заболевание начинается остро, с субфебрильной температуры, умеренно выраженного синдрома интоксикации. С появлением желтухи температура тела нормализуется и улучшается самочувствие пациента. При ГА желтуха нарастает и постепенно уменьшается. В анализе крови отмечаются нормоцитоз или лейкопения, нормальная СОЭ. В биохимическом анализе крови регистрируется резкое повышение активности печеночных ферментов. При псевдотуберкулезе нет сведений о контакте с больным гепатитом. Заболевание возможно при употреблении в пищу термически не обработанных овощей (моркови и капусты), винегретов, длительно хранившихся в холодильнике. Характерно острое начало с высокой температуры, желтуха появляется на фоне температуры и после исчезновения интоксикации быстро проходит. Скарлатиноподобная сыпь, гиперемия лица, ладоней и стоп наблюдаются с 3-го по 5-й день заболевания. В анализе крови лейкоцитоз с повышенной СОЭ.

При дифференциальной диагностике желтушных форм псевдотуберкулеза и лептоспироза следует учитывать сильную ГБ, мышечные боли, особенно в икроножных мышцах, геморрагический и почечный синдромы. Решающее значение для подтверждения диагноза псевдотуберкулеза имеют данные серологического и бактериологического исследования.

Лечение

Терапия больных с иерсиниозной инфекцией должна быть комплексной и строго индивидуальной, поскольку заболевание характеризуется большим разнообразием клинических форм. В принципах терапии необходимо учитывать склонность заболевания к рецидивам и обострениям и возможность возникновения аппендицита, гепатита и полиартрита. Лечение должно проводиться в стационаре, для динамического наблюдения за пациентом, и включать в себя этиотропную и патогенетическую терапию. В настоящее время при лечении псевдотуберкулеза

применяются фторхинолоны (норфлоксацин по 0,4 г 2 р/сут; ципрофлоксацин по 0,5 г 2 р/сут, офлоксацин по 0,4 г 2 р/сут) продолжительностью до 10 - 14 дней. При тяжелом течении применяются цефало-спорины (цефазолин, цефтриаксон) по 1,0 г 4 р/сут, внутримышечно или внутривенно, в течение 10 дней. Дезинток-сикационная терапия включает обильное питье, внутривенное введение 5% декстрозы, 0,9% раствора натрия хлорида, калия хлорида + кальция хлорида + магния хлорида + натрия лактата + натрия хлорида, 1,5% меглюмина натрия сукци-ната, инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты, альбумина, декстрана [ср. мол. масса 35 000- 45 000]. Объем вливания и способ введения зависят от тяжести состояния пациента и сопутствующих заболеваний и может составлять 1,5-2,0 л в сутки.

В течение всего периода болезни пациентам назначаются поливитамины (поливитамины + минералы, аскорбиновая кислота + рутозид), эубиотики (Бактисубтил*, бифидобактерии бифидум, максилак), ан-тигистаминные средства (хлоропирамин, лоратадин, 30% натрия тиосульфат).

В хирургическом лечении нуждаются те больные, у которых возникают деструктивные процессы в червеобразном отростке и брыжеечных лимфатических узлах. Иммунотерапию у больных псевдотуберкулезом применяют в дополнение к комплексной терапии (рекомбинантный интерлейкин-2, аргинил-альфа-аспар-тил-лизил-валил-тирозил-аргинин, т-активин). При выраженном артралги-ческом синдроме назначают анальгезиру-ющие и противовоспалительные средства (ибупрофен по 0,2 г 3 р/день) на 10 дней.

Схема лечения больного псевдотуберкулезом

1. Этиотропная терапия.

Антибиотик «стартовой» терапии: ципрофлоксацин 0,5 г 2 р/сут 14 дней. При абдоминальной форме: доксициклин 1-й день 0,2 г однократно, затем 0,1 г/сут в течение 14 дней; гентамицин 40-60 мг 3 р/день в/м, 10 дней.

При смешанной форме: цефтриаксон по 1,0 г 2 р/день в/м или в/в 10-14 дней. При тяжелом течении инфекции цефтриаксон до 6,0 г/сут в/в 14 дней.

2. Патогенетическая терапия.

Купирование абдоминальных болей: ме-беверин по 200 мг 2 р/сут (утром и вечером, до еды); дротаверин 40 мг 2-3 р/сут; метамизол натрия + питофенон + фенпивериния бромид по 1 таблетке 2-3 р/сут; симетикон по 1 капсуле 2-3 р/сут. Купирование артралгий: ибупрофен 0,2 г 3-4 р/день, после еды, 5 дней; фенилбутазон 150 мг 3-4 р/день, после еды, 5 дней.

Пробиотики: бифидобактерии бифи-дум по 1 пакетику 3-4 р/сут 5 дней; бифидобактерии лонгум + энтеро-коккус фэциум по 1 капсуле 4 р/сут 5 дней; максилак по 1 капсуле в день во время еды 10 дней; Примадофилус 290 мг по 1 капсуле в день, от 10 дней до 1 мес.*

Энтеросорбенты: лигнин гидролизный по 2 таблетки 3 р/сут 3-5 дней; по-лиметилсилоксана полигидрат 80 г/сут на 4 приема 3-5 дней.

АГП: лоратадин 10 мг/сут 10-20 дней; хлоропирамин по 25 мг 2 р/день во время еды 10 дней; 30% раствор натрия тиосульфата по 10 мл внутривенно 5 дней.

Иммунокорректоры: меглюмина акри-донацетат по 2 мл 12,5% 250 мг 1 р/день в/м по схеме 1, 2, 4, 6, 8, 11, 14, 17, 20, 23, 26 и 29-й день; аргинил-альфа-аспартил-лизил-валил-тирозил-аргинин 50 мкг/мл по 1 мл в день в/м через день, 5 инъекций.

Купирование интоксикационного синдрома: обильное питье минеральной воды, внутривенное введение 5% раствора декстрозы, 0,9% раствора натрия хлорида, калия хлорида + натрия ацетата + натрия хлорида, 1,5% раствора меглюмина натрия сукци-ната, инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты. Объем растворов зависит от тяжести состояния пациента и сопутствующих заболеваний и может составлять до 1,5-2,0 л в сутки под контролем диуреза.

Диспансеризация

Сроки выписки переболевших псевдотуберкулезом определяются полным клиническим выздоровлением и нормализацией показателей крови, мочи, не ранее 10-го дня после исчезновения проявлений болезни для исключения возможного развития осложнений и рецидивов.

Диспансерное наблюдение осуществляется врачом кабинета инфекционных заболеваний (КИЗ), а также участковым терапевтом в сроки от 3-6 мес с проведением исследований гемограммы, биохимических показателей крови и бактериологического исследования кала и мочи двукратно в течение первых 3 мес наблюдения. При этом следует иметь в виду возможные рецидивы (чаще на 21-й день после выписки), осложнения, затяжное течение болезни, которые являются показанием к повторной госпитализации больного.
В связи с многообразием клинических проявлений иерсиниоза и псевдотуберкулеза и поражением различных жизненно важных органов и систем возникает необходимость привлечения других специалистов в период диспансерного наблюдения за больными.

Показанием к снятию с учета является полное клиническое выздоровление. Работники пищевых объектов, детских учреждений и лица, к ним приравненные, допускаются к работе на основании выданных врачом справок о выздоровлении. Дополнительных бактериологических обследований не проводится. Больные с клинической картиной последствий псевдотуберкулеза передаются под наблюдение и лечение врачам соответствующего профиля.

Инфекционный мононуклеоз

Инфекционный мононуклеоз - болезнь Филатова, болезнь Пфейффера, ангина моноцитарная, железистая лихорадка, болезнь поцелуев, студенческая болезнь. Инфекционный мононуклеоз - острое инфекционное заболевание, вызываемое ВЭБ, преимущественно с воздушно-капельным механизмом заражения и проявляющееся лихорадкой, генерализованной лимфаденопатией, тонзиллитом (ангиной), гепатоспленомегалией, в ряде случаев экзантемами, желтухой и характерными изменениями гемограммы в виде монону-клеарной реакции.

Этиология и эпидемиология

Ряд авторов считают ВЭБ онкогенным вирусом (вызывающим лимфому Беркитта, В-клеточную лимфому, назо-фарингеальную карциному), триггером аутоиммунного тиреоидита, АИГ I типа, рассеянного склероза. Возбудитель инфекционного мононуклеоза - В лимфо-тропный ДНК-содержащий вирус человека, относится к вирусам герпеса (семейство *Gerpes viridae,* подсемейство *Gamma herpes viridae)* IV типа. В эту же группу входят ВПГ (типы I и II), вирус ветряной оспы - ОГ (лишая; III тип) и ЦМВ (V тип).

Отличительным признаком всех герпесвирусов является длительная внутриклеточная персистенция без клинических проявлений. Развитие клинических манифестных форм в значительной мере связано с иммунодефицитом (иммуно-супрессией), что послужило основанием относить инфекционный мононуклеоз к ВИЧ-ассоциированным заболеваниям. ВЭБ поражает преимущественно детей, подростков

и взрослых до 25 лет. У детей инфекционный мононуклеоз протекает под маской респираторных инфекций или бессимптомно, у подростков инфекционный мононуклеоз протекает под маской лакунарной ангины или ОРВИ. Доказано, что 95% населения старше 35 лет имеют в сыворотке крови АТ к ВЭБ.
Источником инфекции может быть больной человек с манифестной или стертой формой заболевания и вирусоноситель, у которого инфекция не проявляется клинически. Для инфицирования ВЭБ имеют значение контакты в местах совместного проживания (квартира, общежитие, казарма, школа-интернат, гостиница) или другие близкие контакты (поцелуи) с источником инфекции.

Основным механизмом передачи инфекции является аспирационный (воздушно-капельный). Вирус сохраняется в околоушных железах и выделяется в окружающую среду со слюной. В связи с этим возможно заражение в быту через игрушки и другие предметы обихода, загрязненные слюной. Другими механизмами передачи ВЭБ являются: контактный, который реализуется при прямых контактах (половой путь, во время родов); вертикальный (от матери к ребенку) и артифициальный, или искусственный (при переливаниях крови, трансплантации органов и тканей и др.).

Патогенез

Первичным местом репликации вируса являются: эпителий ротоглотки или эндотелий сосудов, с последующим внедрением в лимфоидную ткань миндалин и в В-лимфоциты. В-лимфоциты долгое время могут находиться в тонзиллярных криптах, в эпителиальных клетках ротоглотки и слюнных желез, что позволяет вирусу выделяться во внешнюю среду со слюной.

ВЭБ оказывает как прямое, так и непрямое влияние на клеточные и гуморальные системы. Через 18-24 ч после внедрения вируса в В-лимфоциты ядерные антигены вируса можно обнаружить в ядре инфицированной клетки. На мембране В-лимфоцитов, инфицированных ВЭБ, появляются лимфоцит-детерминированные мембранные антигены, которые выступают в качестве предполагаемых мишеней при формировании клеточного иммунитета.

Согласно современным представлениям о патогенезе ВЭБ-инфекции, вирус персистирует не только в В-лимфоцитах и эпителиоцитах назофарингеальной области, но и в других клетках, также вызывая их пролиферацию: Т-лимфоциты, NK-клетки, макрофаги, нейтрофилы, эпи-телиоциты сосудов. Активация лимфатической системы проявляется увеличением лимфатических узлов, миндалин, селезенки и печени.
Инфицированные ВЭБ клетки не подвергаются апоптозу, усиливается их пролиферация, а новые поколения клеток содержат копии вируса в латентном состоянии. Таким образом, вирус способен персистировать в клетках всю жизнь, вызывая при этом в той или иной степени иммунодефицитное состояние организма. ВЭБ может как вызывать острую инфекцию, так и протекать в виде хронического заболевания.

Клиническая картина

Инкубационный период при инфекционном мононуклеозе варьирует от 4 дней до 5 нед (чаще около недели). Клиническое течение инфекционного мононуклеоза характеризуется цикличностью с чередованием определенных периодов: период продрома (начальный), разгара и реконвалесценции. Общая продолжительность болезни может достигать 1,5 мес.

При инфекционном мононуклеозе выделяют следующие клинические синдромы: интоксикационный, катаральный, лимфаденопатии, гепатоспленомегалии, сыпи и желтухи. Заболевание, как правило, начинается остро. С первых дней отмечается повышение температуры тела до 38 °С, ГБ, слабость, мышечные и суставные боли, а

также появление болей в горле при глотании, заложенности носа, увеличения шейных лимфатических узлов. Начальный период длится 4-7 дней.

Период разгара болезни длится 2-3 нед. Температура тела может достигать высоких цифр (39-40 °С) на 5-й день болезни и сохраняться в течение 7-21 дня. Повышенная температура тела (39-40 °С) и ее длительность - это один из симптомов, подчеркивающих тяжесть течения инфекционного процесса. Также можно отметить, что снижение температуры тела совпадает с процессом улучшения общего состояния больного и что после высоких цифр температуры может наблюдаться длительная субфебрильная температура.

Одним из самых ранних симптомов инфекционного мононуклеоза является назофарингит, характеризующийся заложенностью носа со скудными выделениями, пастозностью верхней половины лица, гнусавостью голоса из-за развития гипертрофии носоглоточной миндалины и лимфатического застоя. При отсутствии носового дыхания, пациент дышит открытым ртом, спит сидя беспокоен. Картина острого тонзиллита чаще появляется к 5-7-му дню болезни и характеризуется признаками катаральной, фолликулярной или лакунарной ангины с налетами на миндалинах. Налеты могут быть различного цвета - от желтого до серого, легко снимаются шпателем и растираются на стекле.

Увеличение лимфатических узлов при инфекционном мононуклеозе появляется с первых дней болезни и очень часто отмечается самим пациентом. Увеличенные шейные лимфоузлы видны при повороте шеи (в виде цепочки), четко очерчивая контуры шеи. С подкожной клетчаткой не спаяны, малоболезненные при пальпации, плотноватые или эластичные, до 3,0 см в диаметре. Увеличиваются также и другие группы лимфоузлов: шейные, надключичные, подмышечные, паховые лимфоузлы. Увеличение лимфатических узлов сохраняется до 3 мес.

Увеличение печени и селезенки отмечено у 90% пациентов на 5-7-й день заболевания, причем увеличение селезенки развивается раньше, чем увеличение печени. Почти у 90% больных отмечают умеренное повышение уровня активности трансами-наз (в 2-5 раз выше нормы) печени, которое может сохраняться в течение 6 мес. У 10-15% пациентов развивается легкая желтуха с длительностью до 7 сут.

Имеются сообщения, что у 25% заболевших инфекционным мононуклеозом на 3-8-й день болезни возможны высыпания на коже полиморфного характера (чаще пятнисто-папулезная сыпь), сохраняющиеся несколько дней и после бесследно исчезающие. При лечении ампициллином сыпь отмечается у 80% пациентов с инфекционным мононуклеозом.

Период реконвалесценции наступает после нормализации температуры, исчезновения налетов на миндалинах, уменьшения в размерах и исчезновения болезненности лимфоузлов шейной группы и длится до 6 мес. Осложнения инфекционного мононуклеоза представлены в табл. 12.7.

Диагностика

Диагностика инфекционного мононуклеоза необходима в связи с существованием так называемого *мононуклеозоподобного синдрома,* комплекса клинических и гематологических признаков, характерных как для инфекционного мононуклеоза, так и для цитомегаловирусной, аденовирусной инфекции, токсоплазмоза, краснухи, листериоза, ВИЧ-инфекции и для ряда неинфекционных патологий (лейкоза, лимфогранулематоза, СКВ, РА). Желтушные формы инфекционного мононуклеоза составляют 10-15% всех случаев этого заболевания и чаще всего требуют дифференцировки с ГА.

В связи с полиморфизмом клинических проявлений большое диагностическое значение имеют изменения в периферической крови, определение АТ, антигенов ВЭБ и ПЦР-диагностика. Изменения в крови наиболее выражены в период разгара болезни. Лейкоцитоз может достигать 15-30×10^9/л. Диагностическое значение имеет обнаружение атипичных монону-клеаров - одноядерных клеток среднего и крупного размера с широкой протоплазмой и различной конфигурацией ядра (свыше 10%) при увеличении общего числа лимфоцитов (свыше 15%). Увеличение атипичных мононуклеаров может наблюдаться при ряде вирусных болезней (цитомегаловирусная инфекция, краснуха, корь и др.), что необходимо учитывать при дифференциальной диагностике. В биохимическом анализе крови отмечается умеренное повышение активности печеночных трансаминаз.

К специфическим серологическим методам диагностики относятся реакция непрямой иммунофлюоресценции и ИФА, направленные на выявление специфических АТ к антигенам ВЭБ. В настоящее время выделены группы белков, определение АТ к которым дает возможность дифференцировать стадию инфекции:

■ EA (Early antigen) - ранний антиген, включает белки p54, p138;

■ EBNA-1 (Epstein-Barr nuclear antigen) - ядерный антиген, белок p72;

■ VCA (Viral capsid antigen) - капсид-ный антиген, включает комплекс белков p150, p18, p23. Специфика этих реакций заключается в том, что она позволяет дифференцировать стадии ВЭБ-инфекции (табл. 12.8).

В настоящее время широко используется молекулярно-биологический метод ПЦР, основанный на амплификации ДНК, позволяющий выявить фрагменты генома ВЭБ в слюне, крови, клетках крови, ликворе и моче.

Многие исследователи подчеркивают важную роль одновременного применения нескольких методов лабораторной диагностики ВЭБ-инфекции для большей достоверности диагноза.

Таблица 12.7. Осложнения инфекционного мононуклеоза (Schooley R.T. et al., 1984)

Гематологические	Аутоиммунная гемолитическая анемия. Тромбоцитопения. Гранулоцитопения. Разрыв селезенки
Неврологические	Энцефалит. Паралич черепных нервов. Менингоэнцефалит. Синдром Гийена-Барре. Полиневрит
Печеночные	Гепатит
Кардиологические	Перикардит. Миокардит
Легочные	Обструкция ДП. Интерстициальная пневмония

Лечение

Больных инфекционным мононуклеозом можно лечить на дому. Госпитализация необходима в случаях выраженной интоксикации, угрозы асфиксии и при развитии осложнений.

Специфическое лечение инфекционного мононуклеоза до конца не разработано. При легких формах инфекционного мононуклеоза можно ограничиться назначением витаминов и симптоматической терапией. При среднетяжелых формах инфекционного мононуклеоза возможно назначение нуклеозидов: фамцикловир по 250 мг 3 р/день в течение 10 дней. Из противовирусных средств можно применять препараты рекомбинантного интерферона (интерферон альфа-2b), индукторы интерферона (меглюмина акридонацетат), иммуномодуляторы с противовирусным эффектом (инозин пранобекс).

Таблица 12.8. Варианты интерпретации результатов серологического обследования больных ВЭБ-инфекцией

Стадия ВЭБ-инфекции	VCA-IgG	VCA-IgM	EA-IgG	EBNA-IgG
Инкубационный период или отсутствие инфекции	-	-	-	-
Острая первичная инфекция (инфекционный моно-нуклеоз)	+	++	++	-
Инфекция, перенесенная более 1 года назад	+++	-	+/-	+
Хроническая инфекция, реактивация	++++		+++	+/-
Злокачественные новообразования, связанные с ВЭБ	++++	-	+++	+/-

+ небольшое повышение количества Ig; ++ умеренное повышение количества Ig; +++ значительное повышение титра Ig; ++++ высокий титр Ig.

При выраженных изменениях в ротоглотке и развитии осложнений назначают антибиотики, подавляющие бактериальную микрофлору (макролиды, фторхинолоны). Ампициллин противопоказан при инфекционном мононуклеозе, так как в 80% случаев его назначение сопровождается выраженной токсико-аллергической реакцией. Противопоказаны препараты, угнетающие кроветворение.

ГК могут существенно сократить длительность лихорадки и воспалительных изменений в ротоглотке. Однако эти препараты рекомендуется назначать лишь при тяжелых формах инфекционного мононуклеоза.

До начала лечения желательно обследовать членов семьи больного на предмет выделения вирусов (со слюной) и возможность повторного инфицирования пациента. Лечение ВЭБ-инфекции необходимо проводить под контролем клинического анализа крови (один раз в 10-14 дней), биохимического анализа (1 раз в месяц), иммунологического исследования через 1-2 мес.

Схема лечения больного инфекционным мононуклеозом

1. Этиотропная терапия.

Ацикловир в высокой дозе подавляет репликацию ВЭБ (400 мг 5 р/сут, 3 дня). Интерферон альфа-2b 500 тыс. по одному суппозиторию 2 р/день, в течение 5 дней.

При присоединении бактериальной инфекции в ротоглотке: азитромицин 500 мг 1 р/день 3 дня; джозамицин 500 мг 3 р/день 5 дней; ципрофлоксацин 0,5 г 2 р/сут, 5 дней. 2. Патогенетическая терапия.

Купирование болей в горле: кетопрофен (1,6% 150 мл) полоскание ротоглотки 2 р/сут в течение 3 дней; амилмета-крезол + дихлорбензиловый спирт + лидокаин рассасывать в ротовой полости по 1 таблетке 3 р/день, 2-3 дня.

Санация ротоглотки: гексэтидин 0,1% 200 мл полоскание ротоглотки 15 мл готового раствора 3 р/день, 3-5 дней; бензилдиметил [3-(миристоиламино)пропил]аммоний хлорид моногидрат 0,01% 500 мл полоскание ротовой полости 15 мл готового раствора 3 р/день, в течение 3 дней.

Пробиотики при приеме антибиотиков: максилак по 1 капсуле в день во время еды 10 дней; бак-сет форте 210 мг по 2 капсулы 2 р/день во время еды 14 дней. АГП: лоратадин 10 мг/сут 10 дней. Иммунокорректоры: инозин пранобекс 500 мг по 2 таблетки 3 р/день после еды, 5-10 дней; меглюмина акридона-цетат по 2 мл 12,5% 250 мг 1 р/день в/м по схеме 1, 2, 4, 6, 8-й день; азоксимера бромид 12 мг по одному суппозиторию после опорожнения кишечника в течение 10 дней. Купирование интоксикационного синдрома: обильное питье минеральной воды, внутривенное введение 5% раствора декстрозы, 0,9% раствора натрия хлорида, калия хлорида + натрия ацетата + натрия хлорида, 1,5% раствора меглюмина натрия сукцината, инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты до 1,5 л в сутки под

контролем диуреза. При тяжелом течение болезни: преднизолон *30 мг/кг/сут в/в, 3 дня.*

Диспансеризация

Реконвалесценты инфекционного мононуклеоза находятся на диспансерном учете в течение 12 мес. Пациент наблюдается участковым терапевтом или инфекционистом и по показаниям - отоларингологом, иммунологом, гематологом, онкологом.

Клинико-лабораторное наблюдение (через 1, 3, 6, 9, 12 мес) включает клинический осмотр и лабораторное обследование (общий анализ крови, определение активности АЛТ, двукратный тест на ВИЧ-инфекцию, по показаниям - определение IgM к ВЭБ, проведение ПЦР крови, слюны и мочи, иммунограмма).

Литература

1. Вирусные гепатиты: клиника, диагностика, лечение / Под ред. Н.Д. Ющука, Е.А. Климовой, О.О. Знойко, Г.Н. Карет-кина и др. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 160 с.

2. Инфекционные болезни / Курс лекций под редакцией В.И. Лучшева, С.Н. Жарова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. С. 236-241.

3. Инфекционные болезни: национальное руководство / Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЕОТАР-Медиа, 2018. 1104 с.

4. Инфекционные болезни: синдромальная диагностика / Под ред. Н.Д. Ющука, Е.А. Климовой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 176 с.

5. Рекомендации по диагностике и лечению взрослых больных гепатитами В и С / Под ред. В.Т. Ивашкина, Н.Д. Ющука. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. 144 с.

Воздушно-капельные инфекции у взрослых

Корь

Корь - острое вирусное антропонозное заболевание с интоксикацией, катаральным поражением верхних ДП и пятнисто-папулезной экзантемой.

Эпидемиология

Резервуар и источник инфекции - больной человек, выделяющий вирус в последние 1-2 дня инкубационного периода, в течение всего продромального периода (3-5 дней) и первые 4 дня (3-5 дней) высыпания. Общая продолжительность заразного периода составляет 8-10 дней. Больной наиболее опасен для окружающих в продромальном периоде. Механизм заражения - аспирационный, возможен вертикальный способ передачи инфекции.

Пути передачи инфекции - воздушно-капельный, трансплацентарный. Вирус в составе содержимого носоглотки, отделяемого при кашле, чихании, разговоре, дыхании, с потоком воздуха может разноситься на значительное расстояние. Заражение может произойти при вдыхании воздуха в помещении, где незадолго до этого находился больной корью. При заболевании корью беременной возможна реализация вертикального способа передачи инфекции. Естественная восприимчивость людей очень высокая. Постинфекционный иммунитет пожизненный.

Корь - повсеместно распространенное заболевание, поражающее при отсутствии вакцинации почти каждого человека. Массовая, а затем плановая иммунизация детского населения живой коревой вакциной, осуществляемая в России с 1968 г., привела к значительному снижению заболеваемости. В настоящее время существенно изменилась возрастная структура больных корью - наибольший прирост

заболеваемости наблюдается среди подростков и взрослых. Среди заболевших преобладают лица, не привитые против кори, без сведений о прививках, а также «завозные» случаи.

Характерна сезонная заболеваемость корью. Как правило, на период январь-май приходится около 85% всех регистрируемых в течение года случаев заболеваний.

Этиология

Возбудитель кори - РНК-геномный вирус рода *Morbillivirus* семейства *Paramyxoviridae.* Антигенная структура вируса сходна с возбудителями парагриппа и эпидемического паротита. Вирус малоустойчив во внешней среде: быстро инактивируется под влиянием солнечного света, ультрафиолетовых лучей.

Патогенез

Воротами инфекции служат слизистые оболочки верхних ДП и, возможно, конъюнктивы. После первичной репликации в эпителиальных клетках и регионарных лимфатических узлах возбудитель проникает в кровь. Первичная вирусемия развивается уже в инкубационном периоде. В результате вирус диссеминирует, фиксируется в различных органах и вторично накапливается в клетках макрофагальной системы. В лимфатических узлах, миндалинах, легких, кишечнике, печени, селезенке, миелоидной ткани костного мозга развиваются небольшие воспалительные инфильтраты с пролиферацией ретикулоэндотелия и образованием многоядерных гигантских клеток. Появление катаральных симптомов заболевания совпадает с возникновением второй волны вирусемии. Максимальная концентрация вируса в крови сохраняется в течение всего катарального периода и первого дня высыпаний, затем резко падает. К 5-му дню высыпаний в крови появляются вируснейтрализующие АТ, а вирус уже не обнаруживают.
Вирус обладает тропностью к эпителиальным клеткам слизистых оболочек и ЦНС. В основном он поражает верхние отделы ДП, иногда - бронхи и легкие, конъюнктиву, в незначительной степени ЖКТ. Развивается воспаление с появлением гигантских клеток в лимфоидных образованиях кишечника, а также в ЦНС, вследствие чего возможно развитие осложнений в виде менингитов и менингоэн-цефалитов. Белковые компоненты вируса и биологически активные вещества, высвобождающиеся в ответ на циркуляцию вируса, придают катаральному воспалению в пораженных органах инфекционно-аллергический характер. Специфический воспалительный очаговый процесс с аллергической реакцией, дистрофией эпителия, увеличением проницаемости сосудов, периваскулярной инфильтрацией и отеком лежит в основе формирования коревой энантемы, пятен Филатова-Ко-плика-Бельского на СО щек и губ, а позже и экзантемы.

Системное поражение лимфоидной ткани, макрофагальных элементов, отделов ЦНС (ретикулярной формации, подбугровой области и др.) приводит к транзиторному подавлению гуморальных и клеточных иммунных реакций. Ослабление активности неспецифических и специфических факторов защиты, свойственное кори, обширные поражения слизистых оболочек респираторного тракта и ЖКТ, а также снижение витаминного обмена с дефицитом витаминов А и С составляют группу факторов, способствующих возникновению разнообразных бактериальных осложнений.

Клиническая картина

Инкубационный период составляет в среднем 1-2 нед (максимально - 17 дней), при пассивной иммунизации иммуноглобулином он может удлиняться до 3-4 нед. В клиническом проявлении кори выделяют три последовательных периода: катаральный, высыпаний, реконвалесценции.

Катаральный период начинается остро. Температура тела повышается и при тяжелых формах достигает 39-40 °С. Появляются симптомы интоксикации - общее недомогание, ГБ, снижение аппетита, нарушения сна. Уже в первые дни болезни отмечается обильное отделяемое из носа слизистого, иногда слизисто-гнойного характера. Развивается навязчивый сухой кашель. Одновременно развивается конъюнктивит с отечностью век, гиперемией конъюнктив, инъекцией склер и гнойным отделяемым. Нередко по утрам веки слипаются. Больного раздражает яркий свет. Наблюдают лимфаденопатию (преимущественно шейных лимфатических узлов), прослушивают жесткое дыхание и сухие хрипы в легких. У части больных отмечают непродолжительный кашицеобразный стул. На 3-5-й день самочувствие больного несколько улучшается, лихорадка снижается. Однако через 1 день вновь усиливаются проявления интоксикации и катарального синдрома, температура тела поднимается до высоких цифр. В этот момент на СО щек напротив малых коренных зубов, реже на СО губ и десен можно обнаружить кардинальный клинический диагностический признак кори - пятна Филатова-Коплика-Бельского. Они представляют собой несколько выступающие и плотно фиксированные белые пятна, окруженные тонкой каймой гиперемии (вид «манной каши»). Несколько раньше пятен Филатова-Коплика-Бельского или одновременно с ними на СО мягкого и частично твердого нёба появляется коревая энантема в виде красных пятен неправильной формы, величиной с булавочную головку. Через 1-2 сут они сливаются и теряются на общем гиперемированном фоне СО. В это же время при нарастании симптомов интоксикации иногда можно наблюдать кишечные расстройства. Катаральный период продолжается до 6 сут.

За катаральным периодом следует период высыпаний. Характерно появление яркой пятнисто-папулезной экзантемы, имеющей тенденцию к слиянию и образованию фигур с участками здоровой кожи между ними. В 1-й день элементы сыпи появляются за ушами, на волосистой части головы, затем в тот же день возникают на лице и шее, верхней части груди. На 2-й день сыпь покрывает туловище и верхнюю часть рук. На 3-и сутки элементы экзантемы выступают на нижних конечностях и дистальных отделах рук, а на лице бледнеют. *Нисходящая последовательность высыпаний характерна для кори и служит очень важным дифференциально-диагностическим признаком.* У взрослых сыпь обильнее, чем у детей, крупнопятнисто-папулезная, часто сливная, при более тяжелом течении заболевания возможно появление геморрагических элементов. В период высыпания наблюдается усиление катаральных явлений (насморка, кашля, слезотечения, светобоязни), максимальная выраженность лихорадки и интоксикации. При обследовании больных часто выявляют: признаки трахеобронхита, умеренно выраженные тахикардию и артериальную гипотензию.

Общая продолжительность периода высыпаний составляет 3-5 дней.

Период реконвалесценции (пигментации) проявляется улучшением общего состояния больных. Самочувствие становится удовлетворительным, температура тела нормализуется, постепенно исчезают катаральные симптомы. Элементы сыпи бледнеют и угасают в том же порядке, в каком они появлялись, постепенно превращаясь в светло-коричневые пятна. В последующем пигментация исчезает за 5-7 дней. После ее исчезновения можно наблюдать отрубевидное шелушение кожи, в основном на лице. Пигментация и шелушение кожи также являются диагностически важными признаками кори. В этот период отмечают снижение активности неспецифических и специфических факторов защиты (коревая анергия). Реактивность организма восстанавливается медленно. В течение нескольких последующих недель и даже месяцев сохраняется пониженная сопротивляемость к различным патогенным агентам.

Возможно атипичное течение кори. Митигированная корь - атипичная форма, развивающаяся у лиц, получивших пассивную иммунизацию против кори. Отличается более длительным инкубационным периодом (21 день), легким течением с маловыраженной или совсем не выраженной интоксикацией, сокращенным катаральным периодом. Пятна Филатова-Коплика-Бельского чаще всего отсутствуют. Сыпь типична, но высыпание может возникнуть одновременно по всей поверхности туловища и конечностей или иметь восходящую последовательность. *Абортивная корь* также относится к атипичным формам заболевания. Начинается как типичная форма, но прерывается через 1-2 дня от начала болезни. Сыпь появляется только на лице и туловище, повышение температуры тела наблюдают обычно только в первый день высыпаний.

Лабораторная диагностика

Для лабораторной диагностики кори применяются вирусологический, молекулярно-биологический (ПЦР, определение генотипа возбудителя кори) и серологический методы исследования. Определение последовательности нуклеотидных остатков продуктов ПЦР в настоящее время является одним из точных и эффективных способов идентификации генотипов вируса кори. Выявление в сыворотке крови больного или лиц с подозрением на заболевание специфических АТ (IgM) методом ИФА является основанием для постановки или подтверждения диагноза «корь». При выявлении IgM к вирусу кори у лиц с лихорадкой и пятнисто-папулезной сыпью дополнительно проводится одновременное исследование двух сывороток крови на IgG. Взятие крови для исследования (1 сыворотка) осуществляется на 4-5-й день с момента появления сыпи, повторно (2 сыворотка) - не ранее чем через 10-14 дней от даты первой пробы. Нарастание титра специфических АТ (IgG) в ≥4 раза позволяет подтвердить диагноз «корь». Этот метод используется также для дифференциальной диагностики кори и краснухи.

В гемограмме при неосложненной кори отмечают лейкопению или нормоцитоз, сдвиг лейкоцитарной формулы влево, лимфоцитоз, появление плазматических клеток, увеличение СОЭ, у взрослых больных возможны нейтрофилия, лимфопения и анэозинофилия.

Осложнения

Наиболее частое осложнение кори - пневмония. Также возможны: ларингит, трахеит, бронхит, стоматит, отит, менингит, менингоэнцефалит и полиневрит. Наиболее грозным, но редким осложнением является коревой энцефалит.

Дифференциальная диагностика

Типичную корь следует дифференцировать с краснухой, скарлатиной, аллергической сыпью, инфекционным мононуклеозом, адено-, ЭСНО- и кок-саки-вирусными инфекциями, сывороточной болезнью и другими заболеваниями, сопровождающимися появлением кожных высыпаний. Отличительными признаками краснухи служат увеличение и обычно чувствительность задних ушных, затылочных лимфоузлов, незначительное повышение температуры тела, нормальное содержание лейкоцитов в крови, частое отсутствие явного продромального периода, небольшая длительность заболевания. Из-за наличия фарингита и лихорадки в начале болезни можно заподозрить скарлатину, но лейкоцитоз, характерный для нее, при кори отсутствует, а сыпь имеет другую морфологию. Скарлатина отличается от кори наличием точечной розеолезной сыпи на гиперемированном фоне кожи с преимущественной локализацией на сги-бательных поверхностях, значительной лихорадки, острого тонзиллита, симптомов Филатова, Пастиа и др. Лекарственные сыпи напоминают высыпания при кори, но при этом отсутствуют типичная продромальная стадия, кашель и крани-окаудальное распространение сыпи, более

явно вовлечение ладоней и подошв. Очень важны для диагностики анамнестические данные (эпидемиологический анамнез и информация о возникновении сыпи непосредственно после приема ЛС). *Инфекционный мононуклеоз* отличается наличием острого тонзиллита, гепато-и спленомегалии, характерных изменений в крови (первоначальная лейкопения, сменяющаяся лейкоцитозом, большое количество атипичных мононукле-арных клеток в мазке крови, АТ к ВЭБ и увеличение титра гетерофильных АТ). *Коксаки- и ЕСНО-экзантемы* сопровождаются болью в животе и кишечными расстройствами и не имеют характерных для кори клинических признаков (пятна Коплика, выраженный кашель, характерная сыпь и др.).

Лечение

Неосложненные формы кори лечат на дому. Госпитализации подлежат больные с тяжелыми и осложненными формами, а также по эпидемиологическим показаниям. Специальной диеты не требуется. Этиотропной терапии нет. Лечение симптоматическое. Проводится дезин-токсикационная терапия с использованием большого количества жидкости. Необходим уход за полостью рта и глазами. Исключают раздражающее воздействие прямого солнечного и яркого искусственного света. Существуют сообщения о позитивном эффекте интерферона (интерферона альфа) при назначении в ранние сроки болезни взрослым больным.

Ориентировочные сроки временной нетрудоспособности при кори - 15-25 дней.

Профилактические мероприятия

Основным методом защиты населения от кори является вакцинопрофилактика. Для активной иммунопрофилактики кори применяют живую коревую вакцину из штамма Л-16, выращенного в культуре клеток эмбрионов японских перепелов.

Иммунизации против кори подлежат также подростки и взрослые до 35 лет, не болевшие, не привитые и привитые однократно, не имеющие сведений о профилактических прививках против кори.

Мероприятия в эпидемическом очаге

Очагом кори считается семья или коллектив, где выявлен хотя бы один случай заболевания корью или подозрительный случай на эту инфекцию. Границами очага кори следует считать весь организованный коллектив (школа, вуз, курс, факультет), общежитие, квартиру и подъезд, где проживает больной. Если случай кори зарегистрирован в сельской местности или в небольшом населенном пункте, очагом следует считать весь населенный пункт.

■ Госпитализация осуществляется по клиническим и эпидемиологическим показаниям.

■ Изоляцию больного на дому прекращают через 4 дня после появления сыпи, а при осложнениях - через 10 дней.

■ Больные корью подлежат обязательному серологическому обследованию с целью подтверждения диагноза.

■ Противоэпидемические мероприятия в очаге кори необходимо начинать сразу же с целью локализации и ликвидации очага.

■ Привитые дети и переболевшие корью разобщению не подлежат.

■ За контактными лицами устанавливается медицинское наблюдение на 21 день с момента выявления последнего случая заболевания в очаге.

■ В очаге кори проводится экстренная профилактика - вакцинация или ревакцинация контактирующих с больным лиц в возрасте от 12 мес и без ограничения по возрасту, которые: не болели корью и не были привиты против нее; не болели корью и были

однократно привиты против нее (если с момента прививки прошло не менее 6 мес); с неизвестным прививочным анамнезом в отношении кори.

■ Пассивная иммунизация - однократное введение иммуноглобулина в течение первых 5 дней после контакта с больным показана детям до 12 мес, беременным, больным туберкулезом и лицам с ослабленной иммунной системой.

■ За беременными, общавшимися с больным корью, устанавливается медицинское наблюдение и проводится серологическое обследование. При обнаружении серонегативности у беременной женщины она подлежит вакцинации против кори после родов, а ее ребенок должен быть привит против этой инфекции в возрасте 8 мес.

■ В очаге кори дезинфекцию не проводят, регулярно делают влажную уборку и проветривают помещение.

Скарлатина

Скарлатина - острое антропонозное заболевание, проявляющееся интоксикацией, поражением ротоглотки и мелкоточечной экзантемой.

Эпидемиология

Резервуар и источник инфекции - человек, больной различными клиническими формами стрептококковой инфекции (ангиной, скарлатиной и другими), а также «здоровые» носители стрептококков группы А. Чаще скарлатиной болеют женщины. Больной скарлатиной опасен для окружающих последние 2 дня инкубационного периода, весь период заболевания и в период реконвалесценции (21 день). Носительство стрептококков группы А широко распространено среди здорового населения (до 20%). *Механизм заражения* - аспирационный, контактный, *пути передачи* - воздушно-капельный, воздушно-пылевой, контактно-бытовой, пищевой. Постинфекционный иммунитет типоспецифический. При инфицировании стрептококками группы А другого серова-ра возможно повторное заболевание. Заболевание распространено повсеместно. Для скарлатины характерна осенне-зимняя сезонность.

Этиология

Возбудителем скарлатины является стрептококк группы А (*Streptococcus pyogenes*). *Скарлатина относится к группе стрептококкозов.* Впервые клиническую картину заболевания описал итальянский врач и анатом Д. Инграс-сиа (1564). Название болезни происходит от английского слова *«scarlet fever»* - пурпурная лихорадка.

Патогенез

Возбудитель скарлатины проникает в организм человека через слизистые

оболочки верхних ДП. В редких случаях возможно заражение через слизистые оболочки половых органов или поврежденную кожу. В месте адгезии бактерий формируется местный воспалительно-некротический очаг. Развитие инфекционно-токсического синдрома обусловлено поступлением в кровоток эритрогенного токсина стрептококков - токсина Дика, а также действием пептидогликана клеточной стенки. Токсинемия приводит к генерализованному расширению мелких сосудов всех органов, в том числе кожных покровов и слизистых оболочек, и появлению характерной сыпи. Синтез и накопление антитоксических АТ в динамике инфекционного процесса, связывание ими токсинов в последующем обусловливают уменьшение и ликвидацию проявлений токсикоза и постепенное исчезновение сыпи. Одновременно развиваются умеренные явления периваскулярной инфильтрации и отека дермы. Эпидермис пропитывается экссудатом, его клетки подвергаются

ороговению, что в дальнейшем приводит к шелушению кожи после угасания сыпи. Сохранение прочной связи между ороговевшими клетками в толстых слоях эпидермиса на ладонях и подошвах объясняет крупнопластинчатый характер шелушения в этих местах. Компоненты клеточной стенки стрептококка (групповой А-полисахарид, пепти-догликан, белок М) и внеклеточные продукты (стрептолизины, гиалуронидаза, ДНК-аза) обусловливают развитие гиперчувствительности замедленного типа, аутоиммунных реакций, формирования и фиксации иммунных комплексов, нарушения системы гемостаза. Во многих случаях их можно считать причиной развития гломерулонефрита, артериитов, эндокардитов и других осложнений иммунопатологического характера. Из лимфатических образований СО ротоглотки возбудители по лимфатическим сосудам попадают в регионарные лимфатические узлы, где происходит их накопление, сопровождающееся развитием воспалительных реакций с очагами некроза и лейкоцитарной инфильтрации. Последующая бактериемия в некоторых случаях может привести к проникновению микроорганизмов в различные органы и системы, формированию гнойно-некротических процессов в них (гнойного лимфаденита, отита, поражений костной ткани височной области, твердой мозговой оболочки, височных синусов и т.д.).

Клиническая картина

Инкубационный период - 1-10 дней (в среднем 7 дней). Характерны: острое начало заболевания; фебрильная лихорадка уже в первые часы болезни, сопровождающаяся недомоганием, ГБ, слабостью, тахикардией, иногда абдоминальным болевым синдромом; боль в горле при глотании; при наличии интоксикационного синдрома наблюдается рвота. Возможно нарушение сознания - возбуждение, эйфория или сонливость, вялость, апатия. При осмотре ротоглотки выявляется яркая разлитая гиперемия слизистой миндалин, дужек, язычка, мягкого нёба и задней стенки глотки («пылающий зев»). Гиперемия резко ограничена в месте перехода СО на твердое нёбо, что является отличительным признаком скарлатины от других видов ангин (табл. 12.9). Возможно формирование ангины фолликулярно-лакунарного характера: на увеличенных, сильно гиперемированных разрыхленных миндалинах появляются слизисто-гнойные, иногда фибринозные и даже некротические налеты в виде отдельных мелких или (реже) распространенных и более глубоких очагов.

Таблица 12.9. Дифференциальная диагностика различных видов ангины

Инфекция	Температура тела	Общее состояние	Боль в горле, реакция тонзиллярных лимфоузлов	Гиперемия и отечность ротоглотки	Характер налета на миндалинах
Некротическая ангина - скарлатиноз-ная	38-40 °С	Выражены симптомы интоксикации. Может быть рвота. Лицо румяное. Мелкоточечная сыпь (кроме носогубного треугольника)	Боль в горле незначительная. Тонзиллярные лимфоузлы увеличенные, болезненные	Гиперемия яркая, отграниченная. Отечность умеренная	Желтовато-зеленые наложения на внутренней стороне миндалин, не возвышаются над их поверхностью
Локализованная дифтерия зева	Первые 2 дня - 37-38 °С, затем падает, несмотря на	При остров-чатой - мало нарушено. При пленчатой - умеренная интоксикация	Боль слабо выражена или отсутствует. Лимфоузлы умеренно увеличены,	Гиперемия умеренная, застойного характера, отечность миндалин	Налеты в виде островков различных размеров или сплошной

	распространение местных явлений		малоболезненные	умеренная или значительная	пленкой покрывают миндалины. Динамичные, плотные, не снимаются, с сероватым оттенком и перламутровым блеском
Фолликулярная ангина	38-39 °С. Температурная реакция идет параллельно с местным процессом	Лицо румяное, возможно возбуждение. Аппетит снижен	Боль значительная, лимфоузлы увеличенные, болезненные	Гиперемия яркая, распространяется на миндалины, отечность миндалин незначительная	Миндалины имеют вид «звездного неба», фолликулы заполнены зеленовато-желтым отделяемым
Инфекция	Температура тела	Общее состояние	Боль в горле, реакция тонзиллярных лимфоузлов	Гиперемия и отечность ротоглотки	Характер налета на миндалинах
Лакунарная ангина	То же	То же	То же	То же	Налеты в глубине лакун белого и зелено-желтого цвета, творожистые, легко снимаются и растираются
Грибковая ангина	Различная в зависимости от сопутствующих заболеваний. Без них - норма	Удовлетворительное, если нет сопутствующих заболеваний	Боль при глотании обычно отсутствует, лимфоузлы увеличены	Гиперемия незначительная или отсутствует	Налеты остров-чатые, белые, крошковатые, легко снимаются и растираются. Могут быть также на слизистой рта
Инфекционный мононуклеоз	38-39 °С. Держится от нескольких дней до 2-3 нед	Часто нормальное, но может быть тяжелым. Бледность, увеличение печени и селезенки	Боль может быть незначительной (не всегда). Все лимфоузлы увеличены, особенно заднешейные	Гиперемия может быть яркой (не всегда), миндалины отечные	Ангина по типу ложнопленчатой или лакунарной. Налеты не выходят за пределы миндалин, легко снимаются
Ангина при ОРВИ (чаще при аденовирусной инфекции)	Может быть высокой. В течение 2-3 нед могут быть рецидивы	Состояние тяжелое, катаральные явления. Пленчатый конъюнктивит, увеличение	Боль в горле умеренная. Шейные и тонзиллярные лимфоузлы	Гиперемия умеренная, миндалины отечные	Налеты как при лакунарной и фолликулярной ангине (присоединяется

		печени и селезенки	увеличены		микрофлора) либо катар
Энтеровирусная ангина	Высокая в течение 5-7 дней	Состояние в начале заболевания чаще тяжелое. ГБ, боль в животе, рвота. Может быть серозный менингит	Боль в горле выражена умеренно или значительно	Гиперемия умеренная, отечность незначительная	На миндалинах, дужках, мягком нёбе - мелкие (1-2 мм) пузырьки - герпангина. После их вскрытия образуются эрозии, покрытые бело-желтым налетом
Паратонзиллярный абсцесс	Высокая, соответствует местному процессу	Беспокойное. Лицо румяное. Аппетит отсутствует	Боль значительная, глотание затрудненное. Лимфоузлы на стороне поражения - увеличенные	Выраженная односторонняя гиперемия зева. Тризм мышц (рот открывается с трудом)	Три стадии - отечная, инфиль-трационно-флегмонозная и абсцедирующая

Одновременно развивается регионарный лимфаденит. Переднешейные лимфатические узлы при пальпации плотные и болезненные.

В начале заболевания язык обложен серовато-белым налетом. К 4-5-му дню - очищается и приобретает ярко-красный с малиновым оттенком цвет («малиновый язык»). Подобную «малиновую» окраску в тяжелых случаях скарлатины отмечают и на губах. К этому времени признаки ангины начинают регрессировать. Некротические налеты исчезают гораздо медленнее. Характерны тахикардия и умеренная АГ. В 1-2-е сутки болезни появляется экзантема, которая наблюдается на общем гиперемированном фоне, что является ее особенностью. *Сыпь - важный диагностический признак заболевания:* мелкоточечные элементы сыпи появляются на коже лица, шеи и верхней части туловища, затем - быстро распространяются на сгибательные поверхности конечностей, боковые стороны груди и живота, внутреннюю поверхность бедер. Кожа больного нередко становится шероховатой («шагреневая кожа») в связи с образованием на вершинах волосяных сосочков мелкоузелковых элементов. Во многих случаях отчетливо выражен белый дермографизм и характерна сухость кожи. *Очень важный признак скарлатины - сгущение сыпи в виде темно-красных полос на кожных складках в местах естественных сгибов,* например локтевых, паховых (симптом Пастиа), а также в подмышечных ямках. Местами обильные мелкоточечные элементы могут полностью сливаться, что создает картину сплошной эритемы. На лице сыпь располагается на щеках, в меньшей степени - на лбу и висках. Носогубный треугольник свободен от элементов сыпи и бледен (симптом Филатова). При надавливании на кожу ладонью сыпь в этом месте временно исчезает («симптом ладони»). В связи с повышенной ломкостью сосудов можно обнаружить мелкие точечные кровоизлияния в области суставных сгибов, а также в местах, где кожа подвергается трению или сдавлению одеждой. Отмечаются положительные эндотелиальные симптомы: симптомы жгута (Кончаловского-Румпеля-Лееде) и резинки. В некоторых случаях наряду с типичной скарлатинозной сыпью могут появляться мелкие везикулы и макуло-папулезные элементы. К 3-5-м суткам заболевания самочувствие больного улучшается, температура тела начинает постепенно снижаться. Сыпь бледнеет, постепенно исчезает и к концу первой или началу 2-й недели сменяется мелкочешуйчатым шелушением кожи. На ладонях и подошвах оно носит крупнопластинчатый характер.

Интенсивность экзантемы и сроки ее исчезновения могут быть различными. Иногда, при легком течении скарлатины, скудная сыпь наблюдается лишь несколько часов с момента ее появления. Выраженность шелушения кожи и его длительность прямо пропорциональны обилию предшествовавшей сыпи.

У взрослых часто встречаются *стертые формы скарлатины* - интоксикационный синдром слабо выражен, изменения в ротоглотке катарального характера, сыпь скудная на неизмененном фоне кожи, бледная и быстро исчезающая. Но вместе с тем у взрослых пациентов заболевание может иногда протекать и в тяжелой токсико-септической форме. Для *токсико-септической формы скарлатины* характерно бурное начало: фебрильная лихорадка, быстрое развитие сосудистой недостаточности (глухие тоны сердца, гипотензия, нитевидный пульс, холодные конечности), геморрагии на коже. В последующие дни появляются осложнения инфекционно-аллергиче-ского генеза (поражения сердца, суставов, почек) или септического характера (лимфадениты, некротическая ангина, отиты и др.).

Лабораторная диагностика

Отмечают изменения гемограммы, типичные для бактериальной инфекции: лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, повышение СОЭ. Для экспресс-диагностики применяют реакцию коагглютинации, выявляющую антиген стрептококков.

Дифференциальная диагностика

Профилактические мероприятия

Скарлатину следует дифференцировать с корью, краснухой, лекарственными дерматитами, в редких случаях (при развитии фибринозных налетов и их выходе за пределы миндалин) - с дифтерией. Острое начало с лихорадкой разной степени выраженности нередко «маскируется» под острые респираторные вирусные инфекции, что затрудняет раннюю диагностику скарлатины у взрослых (см. табл. 12.9).

Лечение

Больные неосложненной скарлатиной лечатся преимущественно амбулаторно. В течение 7-10 дней необходимо соблюдать постельный режим. Этиотропное лечение больных скарлатиной является одним из наиболее эпидемически значимых мероприятий. Применение неадекватных антибактериальных препаратов и их дозировок, уменьшение времени курса лечения может способствовать формированию постстрептококковых осложнений, таких как гломерулонефрит, миокардит, ревматизм и др. Препаратами выбора (этиотропными) являются антибиотики пенициллинового ряда. Курс лечения - 10 сут. Альтернативные препараты - макролиды. Рекомендуют полоскания ротоглотки растворами антисептиков и травами (ромашка, календула, эвкалипт, шалфей).

Госпитализация необходима в тяжелых и осложненных случаях.

Ориентировочные сроки временной нетрудоспособности - 20-30 дней.

Осложнения

Наиболее частые осложнения скарлатины - гнойный и некротический лимфаденит, гнойный отит, диффузный гломеру-лонефрит, миокардит. Одним из самых опасных осложнений скарлатины считается синдром стрептококкового токсического шока, сопровождающегося высокой летальностью.

Основу профилактики скарлатины составляют: ранняя диагностика, изоляция, полноценное этиотропное лечение заболевших. Применение препаратов группы пенициллина может предупредить групповые заболевания скарлатиной.

Мероприятия в эпидемическом очаге

При скарлатине обязательной госпитализации подлежат больные с тяжелыми и среднетяжелыми формами инфекции; из семей, где есть дети в возрасте до 10 лет, не болевшие скарлатиной; при невозможности надлежащего ухода на дому; из семей, где есть лица, работающие в детских дошкольных учреждениях, хирургических и родильных отделениях, детских больницах и поликлиниках, на молочных кухнях, при невозможности их изоляции от заболевшего.

■ Всем лицам, контактировавшим с больными, однократно внутримышечно вводят бензатина бензилпенициллин + бензилпенициллин прокаина (1 500 000 ЕД) или бензатина бензилпенициллин (1 200 000 ЕД).

■ Больных ангинами из очага скарлатины, выявленных на протяжении 7 дней с момента регистрации последнего случая скарлатины, не допускают в перечисленные выше учреждения в течение 22 дней со дня их заболевания (так же, как и больных скарлатиной).

■ Всех контактировавших с больным скарлатиной, а также лиц с хроническими воспалительными поражениями носоглотки подвергают санации Томи-цидом♠ в течение 6 сут (полоскание или орошение ротоглотки 3 р/день после завтрака, обеда и ужина). *Томицид♠* - альтернатива антибиотикам (продукт метаболизма непатогенного стрептококка ТОМ-1606) - оказывает антибактериальное, антитоксическое, антиаллергическое действие.

■ В помещении, где находится больной стрептококковой инфекцией, проводят регулярную текущую дезинфекцию.

■ Взрослых декретированных профессий, общавшихся с больным, к работе допускают, но за ними устанавливают медицинское наблюдение в течение 7 дней для своевременного выявления возможных скарлатины и ангины. Диспансерное наблюдение за лицами, переболевшими скарлатиной, проводят в течение 1 мес. Через 7 - 10 дней от начала заболевания проводят клиническое обследование и контрольные анализы мочи и крови, по показаниям - ЭКГ. При отсутствии отклонений от нормы проводят повторное обследование через 3 нед, после чего снимают с диспансерного учета.

Ветряная оспа

Ветряная оспа - антропонозная острая вирусная инфекция, сопровождающаяся интоксикацией и поражением эпителия кожи и слизистых оболочек в виде макулопапулезновезикулярной сыпи.

Эпидемиология

Среди взрослого населения частота случаев ветряной оспы в течение последних 10 лет увеличилась более чем в 2 раза и составила 10% в общей структуре заболевших. По распространенности эта детская инфекция следует после гриппа и ОРВИ.

Резервуар и источник инфекции - больной человек, представляющий опасность в последние 10 дней инкубационного периода и первые 5-7 сут с момента появления сыпи. *Механизм передачи*-аэрозольный, *путь передачи* - воздушно-капельный. Больной выделяет огромное количество вирионов при кашле, разговоре и чихании. Возбудитель может переноситься с током воздуха на большие расстояния (в соседние комнаты, квартиры, с одного этажа на другой). Из-за малой устойчивости вируса во внешней среде передача возбудителя через разные предметы и вещи, а

также через третьих лиц маловероятна. *Естественная восприимчивость людей* высокая. Возможна трансплацентарная передача вируса от беременной женщины плоду. При инфицировании VZV между 13-й и 20-й неделями беременности вероятность формирования врожденной ветряной оспы может составлять 2%. При синдроме врожденной ветряной оспы возможны гипоплазия конечностей, гипотрофия, микроцефалия, другие неврологические нарушения, а также высокий риск гибели плода, спонтанного прерывания беременности и преждевременных родов. Ветряная оспа распространена повсеместно. Заболеваемость высокая. Особенности эпидемического процесса при ветряной оспе определяют два главных фактора: аэрозольный механизм передачи инфекции и всеобщая восприимчивость населения. Для данной инфекции характерна выраженная осеннее-зимняя сезонность - на январь-май приходится более 60% случаев от всей регистрируемой заболеваемости.

Этиология

Возбудитель - ДНК-геномный вирус *Varicella zoster* (VZV), классифицируемый как ВГЧ 3-го типа, включенный в состав
рода *Varicellovirus* подсемейства *Alphaherpesvirinae.* VZV обладает эпителиотропностью и нейротропностью, но возможна и генерализация процесса с поражением внутренних органов: печени, легких, ЖКТ. Наиболее важными факторами, ассоциированными с тяжестью течения ветряной оспы, возможностью генерализации процесса и летальным исходом являются возраст и нарушение иммунного статуса. VZV репродуцируется только в организме человека. Во внешней среде вирус малоустойчив и быстро инактивируется под воздействием солнечного света, нагревания, ультрафиолетовых лучей. Риск развития инфекции у человека в течение жизни составляет более 95%.

Патогенез

Вирус проникает в организм человека через верхние ДП, фиксируется на клетках СО, где и происходит его первичное накопление. В дальнейшем возбудитель поступает в регионарные отделы лимфатической системы, а в конце инкубационного периода проникает в кровь. Вирусе-мия проявляется лихорадкой, обусловленной накоплением в крови токсичных метаболитов репродукции вируса и развитием аллергических реакций. Возбудитель диссеминирует по всему организму. Его последующую локализацию определяет тропность к эпителию кожных покровов и слизистых оболочек. Репродукция вируса в эпителии кожи сопровождается вакуолизацией, баллонной дистрофией и дальнейшей гибелью клеток. В образовавшихся полостях накапливается серозный экссудат, вследствие чего образуются однокамерные везикулы. При подсыхании везикул на их месте возникают корочки. После того как корочки отпадут, поврежденный эпидермис вновь восстанавливается. Подобный процесс может развиваться и на слизистых оболочках с быстрым образованием эрозий. В патогенезе заболевания большое значение имеют нарушения клеточных иммунных реакций. На фоне угнетения системы Т-лимфоцитов у лиц с нарушениями иммунного статуса развиваются тяжелые формы ветряной оспы. В связи с развитием анергии при ветряной оспе увеличивается восприимчивость к другим инфекциям, обостряются хронические процессы. После перенесенного заболевания формируется стойкий пожизненный иммунитет, однако при резком снижении его напряженности у взрослых, переболевших в детстве ветряной оспой, при повторном инфицировании возможно повторное развитие заболевания. Вирус способен пожизненно оставаться в организме в латентном состоянии, локализуясь в нейронах дорзальных ганглиев.

Клиническая картина

Инкубационный период варьирует в пределах 1-3 нед (21 день). Продромальный период протекает с повышением температуры тела, недомоганием, ГБ, анорексией, возможны тошнота и рвота. Выраженная клиническая картина развивается только с

момента появления сыпи, нередко возникающей неожиданно, на фоне полного благополучия. В это время нарастает интоксикация, повышается температура тела. Температурная кривая не имеет характерных отличий. Экзантема может появляться на любых участках тела и распространяться беспорядочно. Сначала на коже образуются мелкие красные пятна, превращающиеся в течение несколько часов в папулы, а затем в везикулы. Пузырьки содержат прозрачную жидкость, однокамерные, при прокалывании спадаются. Так же быстро на месте везикул образуются корочки. Появление новых высыпаний и трансформация отдельных элементов происходят одновременно, вследствие чего на одном участке кожи можно видеть разные стадии развития высыпаний - пятна, папулы, везикулы, корочки. Везикулярные элементы могут нагнаиваться, превращаясь в пустулы. При этом общее состояние больных ухудшается, поражения кожи становятся более глубокими, в центре некоторых пустул образуются небольшие западения (такие элементы называют оспинами), после отпадения корочек могут оставаться рубцы. У взрослых сыпь обильнее и продолжительнее, чем у детей, отторжение корочек происходит значительно позже, трансформацию везикул в пустулы наблюдают у абсолютного большинства больных. Сыпь локализуется чаще всего на волосистой части головы, лице, шее, туловище и конечностях, исключая поверхности ладоней и подошв. Количество элементов может быть разным - единичное или множественное. В тяжелых случаях высыпания генерализованные, в более легких - лицо и конечности поражаются мало. Если же высыпания немногочисленны, то обычно поражаются только верхние отделы туловища. На протяжении нескольких дней (3-8 сут) возможны «подсыпания» с новыми волнами повышенной температуры тела. Одновременно с прекращением «подсыпаний» интоксикация исчезает. На слизистых ротоглотки, верхних ДП (гортань, трахея), влагалища, прямой кишки и конъюнктиве могут появляться красные пятна, быстро мацерирующиеся и превращающиеся в афты. Часто при этом отмечается боль при глотании, могут возникать серьезные нарушения дыхания. В этот период увеличиваются и становятся болезненными затылочные и заднешейные лимфоузлы. Исход заболевания благоприятный.

Наряду с типичными случаями ветряной оспы возможны стертые формы, протекающие без лихорадки и других проявлений интоксикации, со скудной экзантемой, и тяжелые формы болезни - буллезная, геморрагическая и гангренозная.

Дифференциальная диагностика

Заболевание следует дифференцировать с импетиго и эктимой, афтозным или герпетическим стоматитом, контактным дерматитом, экземой, укусами насекомых, лекарственной сыпью и др. Импетиго - контагиозная поверхностная везикулопустулезная кожная инфекция. Эктима - язвенная форма импетиго. Наиболее часто возбудителем пиодермий (поверхностные кожные инфекции) является *Staphylococcus aureus.* Импетиго и эктима чаще развиваются на руках, ногах, лице, чем на закрытых участках тела. Их появление могут провоцировать травма с нарушением целостности кожных покровов, педикулез, чесотка, грибковые заболевания, другие дерматиты, укусы насекомых. Размеры поражений варьируют от везикулопустул величиной с горошину до больших, неправильной формы кольцеобразных поражений, напоминающих дерматомикоз. Поражения быстро прогрессируют. Сначала появляется пятнисто-папулезная сыпь, затем везикулопустулы или буллы, преобразующиеся в кольцевидные повреждения, покрытые корками медового цвета. Эктима характеризуется развитием небольших поверхностных, гноящихся, приподнятых язв с толстой коричнево-черной коркой и окружающей эритемой. Больной испытывает сильный зуд, расчесывание способствует распространению инфекции. *Хронический рецидивирующий афтоз-ный стоматит* - болезненные единичные или множественные изъязвления, остро развивающиеся на подвижной СО рта.

Афты менее 1 см в диаметре держатся 10-14 дней и заживают без формирования рубцов. Афты более 1 см в диаметре сохраняются до нескольких недель или месяцев, заживают с образованием рубцов. Заболевание обычно рецидивирует. Предрасполагающими факторами являются дефицит железа, витамина B_{12}, фолиевой кислоты. Провокацией заболевания являются стресс или местная травма. Афтозный стоматит начинается с появления небольших, овальных эрозий со слегка приподнятыми желтоватыми краями, окруженных узким гиперемированным ободком. Афты покрыты желтоватым непрозрачным налетом, состоящим из свернувшейся тканевой жидкости, лейкоцитов, бактерий. При тяжелом обострении наблюдаются общее недомогание, лихорадка и лимфа-денопатия. *Герпетический стоматит* - острые болезненные пузырьковые высыпания на СО рта или красной кайме губ. Возбудитель - ВПГ. При первичном остром герпетическом гингивостоматите в полости рта появляются множественные болезненные поверхностные эрозии различной величины. Этому предшествуют 2-3-дневный продромальный период (недомогание, лихорадка, лимфаденопатия) и воспалительные изменения десен. Заболевание, как правило, купируется самостоятельно. При хроническом рецидивирующем герпесе полости рта на твердом нёбе и десне появляются небольшие пузырьки, которые вскоре лопаются с образованием сливных неправильных очертаний эрозий, окруженных обширной зоной гиперемии. *Контактный дерматит* - острое или хроническое воспаление, возникающее в результате соприкосновения кожи с тем или иным веществом. При нем высыпания варьируют от временной гиперемии до сильной отечности с образованием пузырей. Часто наблюдаются зуд и вези-куляция. Высыпания могут возникать на любых участках тела, подверженных воздействию сенсибилизирующего фактора или раздражителя (например, пыльца амброзии, распыляемый инсектицид, лекарственные препараты для наружного применения, химические средства, едкие вещества, мыло). Обычно поражения вначале резко ограничены участком, подвергшимся воздействию, но позднее могут распространяться. Пузырьки и пузыри могут прорываться, создавать мокнутие, покрываться корками. После стихания воспаления возникают шелушение и временное утолщение кожи.

Диагностика

Диагностика заболевания базируется на типичной клинической картине и, как правило, не вызывает затруднений. Гемограмма при ветряной оспе неспецифична, часто наблюдают повышение СОЭ. Специфические лабораторные исследования включают обнаружение вируса при световой микроскопии содержимого везикул после окраски серебрением, а также постановку серологических реакций (РСК, реакция торможения гемагглютинации) в парных сыворотках крови. Они довольно сложны, дают ретроспективный результат, и их применяют крайне редко в связи с типичной клинической картиной заболевания.

Осложнения

Осложнения, как правило, встречаются у взрослых больных, особенно на фоне отягощенной коморбидной патологии и иммунодефицитных состояний любой этиологии с вовлечением клеточного звена иммунитета (ВИЧ-инфекция, сахарный диабет, аутоиммунные заболевания, БА, острый лейкоз и др.). Вторичное инфицирование лопнувших пузырьков стрептококками может привести к рожистому воспалению, сепсису, острому геморрагическому нефриту, гангрене кожи. В случае присоединения стафилококковой инфекции может развиться пиодермия или буллезное импетиго. Ветряную оспу у взрослых со сниженным иммунитетом может осложнять пневмония, энцефалит, миокардит, транзиторный артрит, гепатит. Одно из наиболее частых неврологических осложнений - острая постинфекционная мозжечковая атаксия.

Лечение

Больные ветряной оспой обычно лечатся в домашних условиях. Этиотропная терапия отсутствует, требуется преимущественно симптоматическое лечение. В последнее время появились сообщения о положительном эффекте противовирусных препаратов (ацикловира, видарабина[р]) у лиц с нарушениями иммунного статуса, а также интерферона альфа (препарата интерферона нового поколения), при назначении которого в ранние сроки болезни укорачивается лихорадочный период, быстрее прекращаются подсыпания, реже развиваются осложнения. Лечебные мероприятия прежде всего направлены на уход за кожей и слизистыми оболочками. Для более быстрого подсыхания пузырьков и предотвращения вторичной инфекции элементы сыпи на коже смазывают 1% водными растворами метилтиониния хлорида или бриллиантового зеленого или концентрированным раствором калия перманганата. Применяют 0,1% водный раствор этакридина лактата[р] или жидкость Кастеллани. Афтозные образования обрабатывают 3% раствором водорода пероксида или 0,1% раствором этакридина лактата[р]. Выраженный зуд можно облегчить обтираниями водой с уксусом или спиртом, использованием антигистаминных средств. При присоединении инфекции показано назначение антибиотиков. При тяжелом течении, особенно у ослабленных и пожилых лиц, рекомендован специфический иммуноглобулин. Ориентировочные сроки временной нетрудоспособности больных ветряной оспой составляют 9-15 дней.

Профилактические мероприятия

Сводятся главным образом к недопущению заноса инфекции в больницы, своевременному выявлению и изоляции первых заболевших. Разработана живая аттенуи-рованная вакцина на основе штамма Oka VZV против ветряной оспы, но плановую иммунизацию в Российской Федерации не проводят.

Мероприятия в эпидемическом очаге

■ Больного изолируют дома на 9-е сутки с момента начала заболевания.

■ Заключительную дезинфекцию в очагах ветряной оспы, из-за малой устойчивости возбудителя, не проводят.

■ Диспансерное наблюдение за переболевшими не регламентировано.

Эпидемический паротит

Эпидемический паротит - острое вирусное заболевание с аэрозольным механизмом передачи, сопровождающееся интоксикацией и поражением железистых органов, преимущественно слюнных желез, а также нервной системы.

Эпидемиология

Резервуар и источник инфекции - человек с манифестной или субклинической формой паротита. Больной становится заразным за 1-2 дня до появления клинических симптомов и выделяет вирус первые 5-7 дней болезни. Важную эпидемиологическую роль играют больные не только с типичными, но и со стертыми и бессимптомными формами заболевания, составляющими до 50% всех случаев инфекции. *Механизм заражения* - аспирационный (аэрогенный), *путь передачи*-воздушно-капельный. Возможна и трансплацентарная передача возбудителя. *Естественная восприимчивость людей* высокая. Постинфекционный иммунитет длительный и стойкий. Болезнь распространена повсеместно. В довакцинальный период заболеваемость регистрировали преимущественно среди *детей* раннего возраста (3-6 лет). В последние годы отмечен сдвиг заболеваемости на более взрослые возрастные группы населения.

«Повзросление» эпидемического паротита приводит к росту тяжелых форм заболевания и частоты осложнений. Паротитная инфекция у беременных в I триместре беременности приводит к нарушению развития или гибели плода. Лица мужского пола болеют паротитом чаще, чем женщины. Эпидемические вспышки можно наблюдать в любое время года, но чаще всего повышение заболеваемости приходится на зимне-весенний период. Среди взрослого населения повышенную заболеваемость регистрируют в закрытых и полузакрытых коллективах (казармах, общежитиях и т.д.). Заболеваемость среди новобранцев всегда выше, чем среди старослужащих. Для эпидемического паротита свойственна выраженная очаговость. Снижение заболеваемости в последние годы обусловлено эффективностью иммунопрофилактики.

Этиология

Возбудитель - РНК-геномный вирус рода *Paramyxovirus* семейства *Paramyxoviridae.* Вирус патогенен только для человека. Выделяется со слюной и мочой, его можно обнаружить в крови, цереброспинальной жидкости, мозге, грудном молоке и др. Вирус нестоек во внешней среде: быстро инактивируется под действием высокой температуры, ультрафиолетовых лучей, дезинфицирующих растворов, при высушивании. При низкой температуре вирус может сохранять жизнеспособность до 1 года.

Патогенез

Воротами инфекции являются СО верхних ДП, ротовой полости и конъюнктива. После репродукции возбудителя в клетках СО развивается вирусемия. Гематогенная диссеминация и тропность вируса к интерстициальной ткани железистых органов приводят к его осаждению в слюнных железах, яичках, поджелудочной железе, нервной системе. В указанных органах и тканях вирус репродуцируется, следствием чего становятся воспалительные реакции в них (паротит, орхит, панкреатит, серозный менингит и менингоэнцефалит). Морфологические изменения и клиническая манифестация процесса в первую очередь касаются слюнных желез, наиболее близко находящихся к входным воротам инфекции и располагающих наиболее благоприятными условиями для репликации вируса. Развиваются отек, лимфогистиоцитарная инфильтрация соединительной ткани, обтурация канальцев, редко - кровоизлияния и некроз железистого эпителия. Поскольку в других железистых органах возбудитель находит менее благоприятные условия для репродукции, их поражение развивается не всегда и отстает по времени от начала клинических проявлений паротита. Следствием возможных тяжелых осложнений со стороны яичек и поджелудочной железы может быть атрофия этих органов. Иногда развиваются острый гломерулонефрит, серозное воспаление щитовидной и вилочковой желез. Установлено, что в поражениях ЦНС, периферической нервной системы и поджелудочной железы играют определенную роль иммунные механизмы: уменьшение количества Т-клеток, слабый первичный иммунный ответ с низким титром IgM, снижение содержания IgA и IgG.

Клиническая картина

Инкубационный период варьирует от нескольких дней до месяца, чаще продолжается 18-20 дней. Как правило, паротит начинается остро с озноба и повышения температуры тела. Лихорадка сохраняется не более недели. Возможны случаи заболевания, протекающие с нормальной температурой тела. Лихорадку сопровождают ГБ, общая слабость, недомогание, бессонница. Основное проявление паротита - воспаление околоушных, а также, возможно, подчелюстных и подъязычных слюнных желез. В проекции этих желез появляется припухлость, болезненная при пальпации (больше в центре), имеющая тестообразную консистенцию. При выраженном увеличении околоушной слюнной железы лицо больного приобретает

грушевидную форму, мочка уха с пораженной стороны приподнимается. Кожа в области припухлости натянута, лоснится, с трудом собирается в складки, цвет ее обычно не изменен. Чаще процесс бывает двусторонним, захватывающим через 1-2 дня околоушную железу и на противоположной стороне, но возможны и односторонние поражения. Больного беспокоят чувство напряжения и боль в околоушной области, особенно ночью. При сдавлении опухолью евстахиевой трубы могут появиться шум и боль в ушах. Выраженная болезненность позади мочки уха при надавливании - симптом Филатова - наиболее важный и ранний признак паротита. СО вокруг отверстия стенонова протока гиперемирована и отечна (симптом Мурсу). Часто отмечают гиперемию слизистой ротоглотки. Из-за боли в некоторых случаях больной не может пережевывать пищу. Иногда, в еще более тяжелых случаях, развивается функциональный тризм жевательной мускулатуры. Возможны уменьшение слюноотделения и сухость во рту, снижение слуха. Боль иногда иррадиирует в ухо или шею, продолжается 3-4 дня, к концу недели постепенно затихает. К этому же времени или чуть позже исчезает отечность в проекции слюнных желез. Регионарная лимфаденопатия, как правило, не характерна. В продромальный период, помимо симптомов интоксикации, возможны катаральные и диспепсические явления. Острая фаза заболевания бывает более тяжелой и наблюдаются поражения подчелюстных и подъязычных слюнных желез. При суб-максиллите слюнная железа имеет тесто-ватую консистенцию и слегка болезненна, вытянута по ходу нижней челюсти, что распознают при наклоне головы назад и в сторону. Отек подкожной клетчатки вокруг железы иногда распространяется на шею. Сублингвит проявляется припухлостью в подбородочной области такого же характера, болями под языком, особенно при его высовывании, локальной гиперемией и отечностью СО. Припухлость в проекции слюнных желез у взрослых, в сравнении с детьми, сохраняется дольше - более 2 нед.

Лабораторная диагностика

Изменения гемограммы при эпидемическом паротите незначительны и малоинформативны.

В диагностически трудных случаях можно применять ИФА, РСК, реакции торможения гемагглютинации, нейтрализации в парных сыворотках. При заболевании происходит нарастание титров АТ в 4 раза и более. Наиболее значимым в ранние сроки заболевания можно считать раздельное определение АТ к V-Аг и S-Аг возбудителя. Высокие титры АТ к S-Аг вируса в острый период заболевания служат подтверждением диагноза. Вспомогательное значение имеет определение активности амилазы и диастазы в крови и моче.

Дифференциальная диагностика

Заболевание следует дифференцировать с бактериальным поражением околоушных слюнных желез (при стрептококковых инфекциях ротоглотки, дифтерии, тифе, плохой гигиене полости рта у ослабленных больных). Необходимо исключить синдром Микулича-Шегрена (при туберкулезе, саркоидозе, СКВ, лейкозе, лимфосаркоме) - аутоиммунное поражение, проявляющееся односторонним или симметричным, иногда болезненным увеличением околоушных и/или подчелюстных слюнных желез с развитием сухости во рту (ксеростомии) вследствие пониженного слюнообразования. Эпидемический паротит дифференцируют со слизеобразующим плоскоклеточным раком и полиморфной аденомой слюнных желез, с увеличением слюнных желез при приеме лекарственных препаратов (йода, гуанетидина) и камнем в стеноновом протоке. При развитии опухоли околоушной слюнной железы постепенно появляется припухлость, как правило, безболезненная. Болезненность появляется при остро развивающемся набухании железы. Характерно изменение внешности больного. В дальнейшем может наступить паралич лицевого нерва при его сдавлении или

прорастании опухолью. Опухоли подчелюстных слюнных желез обычно болезненные из-за близкого расположения язычной ветви тройничного нерва. При слюнно-каменной болезни (сиалолитиаз) поражаются подчелюстные слюнные железы, что может быть причиной боли в этой области. Характерный симптом - связь боли и увеличения желез с приемом пищи. Образованию камней из фосфата кальция способствуют повышение pH и вязкости слюны, содержащей большое количество муцина. Кроме того, за припухшие слюнные железы могут быть ошибочно приняты увеличенные подчелюстные лимфоузлы. Менингоэнцефалит, который иногда является единственным проявлением паротита, дифференцируют от других вирусных менингитов.

Лечение

При неосложненных формах заболевания лечение проводят амбулаторно. Госпитализации подлежат больные по эпидемиологическим показаниям или в случаях возникновения осложнений. Средства этиотропной терапии отсутствуют. В лихорадочный период, независимо от тяжести заболевания, показан постельный режим. В первые дни болезни больным рекомендуют преимущественно жидкую или полужидкую пищу. Особое значение имеет уход за полостью рта: частое питье, полоскание кипяченой водой или 2% раствором соды, тщательная чистка зубов. На область околоушных желез назначают сухое тепло (сухие согревающие компрессы, облучение лампой соллюкс), местные физиотерапевтические процедуры в виде ультрафиолетового облучения, ультравысокочастотной терапии, диатермии. Проводят дезинтоксикационную терапию. Отмечены положительные результаты применения интерферона в ранние сроки заболевания. При развитии орхита, кроме постельного режима, рекомендуют применять суспензории, первые 3-4 дня - местно холод, а в последующие дни - тепло. *Ориентировочные сроки временной нетрудоспособности* - 8-20 дней.

Осложнения

Острая фаза эпидемического паротита, как правило, протекает благоприятно, но возможны постинфекционные осложнения: *глухота, миокардит, нефрит, перикардит, гепатит, мастит, тиреоидит, артрит, энцефалит, тромбоцитопения, атрофия яичек, бесплодие, диабет, панкреатит.*

Профилактические мероприятия

Для специфической профилактики применяют живую паротитную вакцину из аттенуированного штамма вируса паротита Л-3, выращенного на культуре клеток эмбрионов японских перепелов. Профилактические прививки проводят в плановом порядке детям в возрасте 12 мес, не болевшим паротитом, с последующей ревакцинацией в 6 лет ассоциированной вакциной против кори, паротита и краснухи. С целью предупреждения возникновения последующих случаев заболевания эпидемическим паротитом в очаге проводится вакцинация (ревакцинация) подростков и взрослых в возрасте до 35 лет, ранее не привитых, привитых однократно, не имеющих сведений о профилактических прививках или не болевших эпидемическим паротитом.

Мероприятия в эпидемическом очаге

■ Противоэпидемическую работу в очаге начинают с изоляции больных.

■ Чаще больного изолируют дома до исчезновения клинических признаков (не менее 9 дней).

■ Госпитализации подлежат больные с тяжелыми формами заболевания, из организованных закрытых коллективов и общежитий.

■ Больному выделяют отдельную посуду, белье, полотенце.

■ В очаге эпидемического паротита проводится экстренная профилактика - вакцинация или ревакцинация контактирующих с больным лиц в возрасте от 12 мес до 35 лет, которые не болели эпидемическим паротитом и не были привиты против него; не болели эпидемическим паротитом и были однократно привиты против него (если с момента прививки прошло не менее 6 мес); с неизвестным прививочным анамнезом в отношении эпидемического паротита.

■ Для этого используют моноили ассоциированные живые вакцины с паротит-ным компонентом, зарегистрированные на территории России.

■ Пассивная иммунизация - однократное введение иммуноглобулина в течение первых 5 дней после контакта с больным эпидемическим паротитом показана детям до 12 мес, беременным, больным туберкулезом и лицам с ослабленной иммунной системой.
■ В помещении, где содержится больной, проводят влажную уборку и часто проветривают.

■ Заключительная дезинфекция не проводится.

■ Диспансерное наблюдение за переболевшими лицами не регламентировано. Целесообразно наблюдение за перенесшими паротитный серозный менингит или менингоэнцефалит в течение 2 лет, в связи с возможностью отклонений в неврологическом или психическом статусе.

Коклюш

Коклюш - острая антропонозная бактериальная инфекция, сопровождающаяся катаральными явлениями в верхних ДП и приступообразным спазматическим кашлем.

Эпидемиология

Резервуар и источник инфекции - больной человек, представляющий опасность с конца инкубационного периода. Максимально контагиозен больной с момента развития клинических проявлений болезни. В катаральный период с начала первых клинических проявлений и на первой неделе спазматического кашля возбудитель выделяют до 100% больных, на 2-й неделе спазматического кашля - до 70%, на 3-й неделе - до 35% пациентов. В дальнейшем частота выделения возбудителя не превышает 10%. Большинство больных коклюшем теряют контагиозность через 5-6 нед от начала заболевания. Большую опасность представляют больные, которые не были выявлены, и пациенты со стертой формой болезни. Носительство возбудителя кратковременно и не имеет существенного эпидемиологического значения. *Механизм заражения* - аспирационный, *путь передачи* - воздушно-капельный. Выраженное катаральное воспаление слизистых оболочек у больного коклюшем, обильное отделение секрета и сильный кашель обеспечивают массивное выделение возбудителя во внешнюю среду. В связи с глубокой локализацией патологического процесса в ДП и крупнодисперсным характером выделяемого аэрозоля передача возбудителя возможна только при тесном общении с больным. Заражение происходит на расстоянии не более 2 м от источника инфекции. Восприимчивость к инфекции высокая. Заболевание распространено повсеместно. В довакцинальный период около 80% заболевших составляли дети в возрасте до 5 лет (преимущественно до 1 года), а в настоящее время отмечается сдвиг заболеваемости на старший возраст. Для коклюша характерен рост заболеваемости в осенне-зимний период. В городе заболеваемость в 4-5 раз выше, чем в сельской местности.

Этиология

Возбудитель - аэробная грамотрицательная бактерия *Bordetella pertussis.* Бактерии погибают под действием прямого солнечного света через 1 ч, при температуре 56 °С - в течение 15-30 мин, быстро погибают под воздействием дезинфицирующих средств. В сухой мокроте *Bordetella pertussis* сохраняются в течение нескольких часов.

Патогенез

Попадая на СО ДП, возбудитель колонизирует клетки цилиндрического реснитчатого эпителия гортани, трахеи и бронхов.

Трахеальный цитотоксин и термолабильный дерматонекротоксин, выделяемые бактериями, стимулируют развитие воспалительного процесса. Действие токсинов определяет катаральную стадию развития заболевания. В течение всего заболевания бактерии колонизируют только поверхность эпителия воздухоносных путей, не проникая в клетки и не диссеминируя с кровотоком. Выделяющийся после гибели бактерий термостабильный токсин (коклюшный токсин) вызывает развитие спазматического кашля, лимфоцитоза, гипогликемии и повышенной чувствительности к гистамину. Снижение порога чувствительности к гистамину сохраняется значительно дольше, чем присутствие возбудителя на СО, что может служить объяснением развития бронхоспазма в течение многих недель спазматического периода, когда высеять возбудитель уже невозможно. Кашлевой рефлекс постепенно закрепляется в дыхательном центре продолговатого мозга, приступы кашля возникают чаще, становятся сильнее и могут провоцироваться различными неспецифическими раздражителями (болью, прикосновением, звуком и др.). При этом нарушается ритм дыхания, возникают расстройства газообмена. Происходят расстройства гемодинамики и повышение проницаемости сосудов, что приводит к появлению геморрагических симптомов, а также признаков гипоксии и ацидоза. «Застойный очаг» возбуждения в дыхательном центре может распространяться на соседние центры продолговатого мозга, например сосудистый и рвотный. В клинической картине заболевания в таких случаях появляются рвота в конце приступа кашля, АГ. Коклюшный токсин совместно с аденилатциклазой возбудителя снижает активность факторов неспецифической защиты организма, в частности, вызывает незавершенность фагоцитоза, что может способствовать присоединению вторичной микробной флоры. Патоморфологические изменения при коклюше обычно выражены мало и неспецифичны, однако при развитии осложнений они могут быть многочисленными и носить разнообразный характер. Возможны: пневмония, формирование эмфиземы, бронхоэктазов и ателектазов, кровоизлияния и развитие атрофических изменений в коре с клиническими проявлениями энцефалопатии и эпилептиформных припадков.

Клиническая картина

Инкубационный период - от 3 до 14 дней, в большинстве случаев - около недели. В течение заболевания отмечают последовательную смену трех периодов: катарального, спазматического кашля и разрешения (выздоровления). *Катаральный период* развивается постепенно и проявляется умеренно выраженным сухим кашлем и ринитом. Температура тела может оставаться нормальной, но чаще повышается до субфебрильных цифр. Самочувствие и общее состояние больного остаются удовлетворительными. Постепенно кашель усиливается, становится упорным. Уже в конце этого периода он может проявляться в виде приступов, особенно в ночное время. У больных развиваются раздражительность и беспокойство. Катаральный период длится от нескольких дней до 2 нед. У взрослых он более продолжительный, чем у детей. Период *спазматического кашля* (судорожный период) развивается постепенно. Кашель становится приступообразным, возникает чаще, приобретает судорожный характер. Большинство больных предчувствуют наступление приступа кашля. У них появляются першение в горле, чувство сдавления в груди и

беспокойство. Приступ начинается с нескольких кашлевых толчков на протяжении одного выдоха. При вдохе возникает свистящий звук («реприз») вследствие спастического сужения голосовой щели. В течение одного приступа кашлевые толчки и репризы чередуются и могут повторяться несколько раз. Во время приступа у больного набухают шейные вены, лицо становится одутловатым, гиперемированным, нередко цианотичным, на лице появляется выражение испуга, рот раскрыт, язык максимально высовывается. Приступ нередко заканчивается рвотными движениями с выделением вязкой слизи. Количество приступов в течение суток и длительность каждого из них прямо пропорциональны тяжести заболевания. Приступы судорожного кашля возникают в любое время суток, но чаще всего в ночное время и под утро. В результате повторных приступов лицо больного становится одутловатым, веки припухшими, могут появиться кровоизлияния на конъюнктиве глаз, мелкие кровоизлияния на коже и слизистых оболочках. Вне приступов кашля общее состояние больных почти не нарушается. Температура тела в период спазматического кашля становится нормальной. Выраженная лихорадка всегда указывает на развитие осложнений. При осмотре больных часто выявляют сухие хрипы в легких и АГ. Судорожный период продолжается 3-4 нед и более, количество приступов постепенно уменьшается, интенсивность их ослабевает. *Период разрешения* характеризуется снижением частоты приступов кашля, который становится слабее и теряет специфический спазматический характер. Мокрота слизистого характера отделяется легче. Ведущие признаки заболевания постепенно исчезают, но кашель, слабость, раздражительность и повышенная возбудимость больных сохраняются еще в течение длительного времени (до нескольких месяцев).

Наряду с типичным клиническим течением известны стертые и абортивные формы коклюша. *При стертой форме* спазматический кашель, несмотря на длительность, упорство течения, навязчивость, трудность терапии, выражен слабо. Репризы и рвота, как правило, не наблюдаются. Осложнения встречаются редко. Этот тип течения коклюша чаще наблюдается у взрослых. Для *абортивной формы коклюша характерно* типичное течение катарального периода, вслед за которым пароксизмы судорожного кашля продолжаются не более 1-2 дней или вообще отсутствуют.

Лабораторная диагностика

При коклюше в крови отмечают выраженный лейкоцитоз и лимфоцитоз.

В период катаральных проявлений и в начале периода спазматического кашля проводят посевы слизи со СО верхних ДП на питательные среды (среду Борде-Жангу) с целью выделения возбудителя. Материал забирают тампоном или непосредственно при кашле сразу на питательную среду («кашлевые пластинки»). Можно применять серологические методы исследования: реакцию агглютинации, РСК, РНГА. Однако следует учитывать, что положительные результаты этих реакций проявляются не всегда и не ранее второй недели спазматического периода.

Дифференциальная диагностика

Коклюш дифференцируют с паракоклюшем, острыми респираторными вирусными заболеваниями, бронхитом, пневмонией, туберкулезом, стриктурой бронха различной этиологии, БА, инородным телом в бронхе и др. *Паракоклюш* - самостоятельная нозологическая форма, встречаемая значительно реже коклюша. Возбудитель - *Bordetella parapertussis.* Эпидемиология и патогенез паракоклюша и коклюша идентичны. Инкубационный период составляет 1-2 нед. Заболевание протекает как легкая форма коклюша. Проявляется трахеобронхитом с упорным кашлем, трудно поддающимся лечению, на фоне нормальной температуры тела и удовлетворительного самочувствия больных, изредка (у 10-15% больных) возможны приступы спазматического кашля. Перекрестного иммунитета паракоклюш и коклюш не дают. В лабораторной диагностике паракоклюша используют те же методы, что и

при коклюше, но с постановкой серологических реакций с паракоклюшным антигеном. Осложнения развиваются редко. Различий в лечении коклюша и паракоклюша нет.

Лечение

Терапию коклюша проводят амбулаторно. Снижению частоты и облегчению

приступов кашля способствуют свежий увлажненный воздух (частое проветривание помещения), полноценное дробное питание, уменьшение воздействия внешних раздражителей (слуховых, зрительных, тактильных). При нормальной температуре тела полезны прогулки на свежем воздухе. Рекомендуют назначение антигистаминных средств с эффектом седации и транквилизаторов. Противокашлевые препараты малоэффективны. При тяжелом коклюше с выраженной гипоксией показана госпитализация и оксигенотерапия в условиях стационара. *Ориентировочные сроки временной нетрудоспособности* - 18-28 дней.

Осложнения

Осложнения коклюша: бронхит, пневмония, плеврит, эмфизема легких, гнойный отит. В тяжелых случаях возможны: пневмоторакс, ателектаз легких, кровоизлияние в мозг и другие органы, разрыв мышц живота и барабанных перепонок, выпадение прямой кишки и др.

Профилактические мероприятия

Плановую вакцинопрофилактику осуществляют с 3-месячного возраста вакциной АКДС (профилактика коклюша, дифтерии, столбняка), делая три прививки внутримышечно с интервалом 1,5 мес. Ревакцинацию осуществляют через 1,5-2 года после законченной вакцинации однократно внутримышечно. Дети старше 4 лет прививкам против коклюша не подлежат.

Мероприятия в эпидемическом очаге

■ Госпитализацию больного коклюшем осуществляют по клиническим и эпидемическим показаниям.

■ Взрослые из декретированных групп отстраняются от работы при наличии кашля и допускаются к работе после

двух отрицательных результатов бактериологического исследования.

■ В очаге проводят текущую дезинфекцию с влажной уборкой и проветриванием.

Дифтерия

Дифтерия - острая антропонозная бактериальная инфекция с общетоксическими явлениями и фибринозным воспалением в месте входных ворот возбудителя.

Эпидемиология

Резервуаром и источником инфекции является больной человек или носитель токсигенных штаммов. Наибольшая роль в распространении инфекции принадлежит больным дифтерией ротоглотки, особенно стертой и атипичными формами заболевания. Реконвалесценты выделяют возбудитель в течение 15-20 сут (иногда до 3 мес). Большую опасность для окружающих представляют бактерионосители, выделяющие возбудитель из носоглотки. Непрерывность эпидемического процесса обеспечивает длительное носительство без регистрируемой заболеваемости. *Механизм заражения* - аспирационный, контактный, *пути передачи* - воздушно-капельный, воздушно-пылевой, контактно-бытовой и пищевой. Дифтерия кожи, глаз, половых органов возникает при переносе возбудителя через контаминированные руки. Известны пищевые вспышки дифтерии, обусловленные размножением возбудителя в молоке, кондитерских кремах и др. Естественная

восприимчивость людей высокая и определяется антитоксическим иммунитетом. У лиц, переболевших дифтерией или правильно привитых, вырабатывается антитоксический иммунитет. В последнее время отмечается сдвиг заболеваемости на старший возраст. Группами риска являются работники транспорта, торговли, сферы обслуживания, медицинские работники и педагоги. Среди заболевших лиц преобладают взрослые.

Этиология

Возбудитель дифтерии - *Coryne-bacterium diphtheriae.* Основной фактор патогенности - дифтерийный экзотоксин. Способность к токсинообразованию проявляют лишь лизогенные штаммы возбудителя, инфицированные бактериофагом, несущим ген tox, кодирующий структуру токсина. Нетоксигенные штаммы возбудителя не способны вызывать болезнь. Адгезивность, т.е. способность прикрепляться к слизистым оболочкам организма и размножаться, определяет вирулентность штамма. Возбудитель дифтерии долго сохраняется во внешней среде (на поверхности предметов и в пыли - до 2 мес) и устойчив к низкой температуре. Инактивирующее действие оказывают нагревание до 60 °С, ультрафиолетовые лучи, дезинфицирующие средства (вел-толен, хлорамины, 60° этанол, растворы водорода пероксида, сулемы и фенола, лизол).

Патогенез

Основные входные ворота инфекции - СО ротоглотки, реже - носа и гортани, еще реже - конъюнктива, уши, половые органы, кожа. Размножение возбудителя происходит в области входных ворот. Токсигенные штаммы бактерий выделяют экзотоксин и ферменты, провоцирующие формирование очага воспаления. Местное действие дифтерийного токсина выражается в коагуляционном некрозе эпителия, развитии гиперемии сосудов и стаза крови в капиллярах, повышении проницаемости сосудистых стенок. Экссудат, содержащий фибриноген, лейкоциты, макрофаги и эритроциты, выходит за пределы сосудистого русла. На поверхности СО в результате контакта с тромбопластином не-кротизированной ткани фибриноген превращается в фибрин. Фибриновая пленка прочно фиксируется на многослойном эпителии ротоглотки, но легко снимается с СО, покрытой однослойным эпителием, в гортани, трахее и бронхах. Вместе с тем при легком течении заболевания воспалительные изменения могут быть ограничены лишь простым катаральным процессом без формирования фибринозных налетов. Нейраминидаза возбудителя значительно потенцирует действие экзотоксина. Основную его часть составляет гистоток-син, блокирующий синтез белка в клетках и инактивирующий фермент трансферазу, ответственную за образование полипептидной связи. Дифтерийный экзотоксин распространяется по лимфатическим и кровеносным сосудам, обусловливая развитие интоксикации, регионарного лимфаденита и отека окружающих тканей. В тяжелых случаях отек нёбного язычка, нёбных дужек и миндалин резко суживает вход в глотку, развивается отек шейной клетчатки, степень которого соответствует тяжести болезни. Токсинемия приводит к развитию микроциркуляторных нарушений и воспалительно-дегенеративных процессов в разных органах и системах (сердечно-сосудистой и нервной системах, почках, надпочечниках). Связывание токсина со специфическими рецепторами клеток проходит в две фазы - обратимую и необратимую. В обратимую фазу клетки сохраняют свою жизнеспособность, а токсин может быть нейтрализован антитоксическими АТ. В необратимую фазу АТ уже не могут нейтрализовать токсин и не препятствуют реализации его цитопатогенной активности. В результате развиваются токсические реакции и явления сенсибилизации. В патогенезе поздних осложнений со стороны нервной системы определенную роль могут играть аутоиммунные механизмы. Антитоксический иммунитет, развивающийся после перенесенной дифтерии (продолжительность 6 мес), не защищает от возможности повторного заболевания.

Инкубационный период - 2-10 дней (в среднем 7 дней). Выделяют разные формы и варианты течения дифтерии: дифтерия ротоглотки (локализованная, распространенная, субтоксическая, токсическая - I, II и III степеней, гипертоксическая), *дифтерийный круп* (дифтерия гортани - дифтерийный круп локализованный, дифтерия гортани и трахеи - круп распространенный, дифтерия гортани, трахеи и бронхов - нисходящий круп), *дифтерия носа, дифтерия половых органов, дифтерия глаз, дифтерия кожи,* комбинированные формы с одновременным поражением нескольких органов.

Дифтерия ротоглотки составляет до 95% всех случаев заболевания. В 75% случаев она протекает *в локализованной форме.* Начало заболевания острое. Продолжительность лихорадки (субфебрильной или фебрильной) 2-3 дня. Интоксикация умеренная, проявляется ГБ, недомоганием, снижением аппетита, бледностью кожных покровов и тахикардией. После снижения температуры тела местные проявления в области входных ворот сохраняются и даже могут нарастать. Интенсивность боли в горле при глотании соответствует характеру изменений в ротоглотке, где отмечают неяркую застойную разлитую гиперемию, умеренный отек миндалин, мягкого нёба и дужек. Налеты локализуются только на миндалинах и не выходят за их границы, располагаются отдельными островками или в виде пленки (островчатый или пленчатый вариант). Фибринозные налеты в первые часы болезни выглядят как желеобразная масса, затем - как тонкая паутинообразная пленка, однако уже на 2-е сутки болезни они становятся плотными, гладкими, сероватого цвета с перламутровым блеском, снимаются с трудом, при их снятии шпателем СО кровоточит. На следующий день на месте удаленной пленки появляется новая. Снятая фибринозная пленка, помещенная в воду, не распадается и тонет.
При локализованной форме дифтерии типичные фибринозные налеты наблюдают не более чем у 1/3 взрослых больных, в остальных случаях, а также в более поздние сроки (3-5-й день болезни) налеты разрыхлены и снимаются легко, кровоточивость СО при их снятии не выражена. Регионарные и подчелюстные лимфатические узлы умеренно увеличены и чувствительны при пальпации. Процесс на миндалинах и реакция регионарных лимфоузлов могут быть односторонними.

Катаральный вариант локализованной дифтерии ротоглотки регистрируют редко, он сопровождается минимальными общими и местными симптомами. При нормальной или кратковременной субфебрильной температуре тела и слабых проявлениях интоксикации возникают неприятные ощущения в горле при глотании, небольшая гиперемия СО ротоглотки, отечность миндалин. Диагноз дифтерии в таких случаях можно поставить только с учетом данных анамнеза, эпидемической ситуации и результатов лабораторного обследования. Течение локализованной дифтерии ротоглотки, как правило, доброкачественное. После нормализации температуры тела боль в горле уменьшается, а затем исчезает. Налеты на миндалинах могут сохраняться 6-8 дней. Однако при отсутствии лечения локализованная форма дифтерии ротоглотки может прогрессировать и переходить в другие, более тяжелые формы.

Распространенную форму дифтерии ротоглотки встречают сравнительно редко (3-11%). Она отличается от локализованной формы распространением налетов за пределы миндалин, на любые участки СО ротоглотки. Симптомы общей интоксикации, отек миндалин, болезненность подчелюстных лимфатических узлов обычно более выражены, чем при локализованной форме. Отека подкожной клетчатки шеи не бывает.

При *субтоксической форме дифтерии ротоглотки* отмечают явления интоксикации, выраженную боль при глотании и иногда в области шеи. Миндалины багрово-

цианотичного цвета с налетом, носящим локализованный характер или незначительно распространяющимся на нёбные дужки и язычок. Отек миндалин, дужек, язычка и мягкого нёба умеренный. Отмечают увеличение, болезненность и плотность регионарных лимфатических узлов. Отличительная особенность этой формы - локальный отек подкожной клетчатки над регионарными лимфатическими узлами, часто односторонний.

Токсическую форму дифтерии ротоглотки в настоящее время встречают достаточно часто (около 20% общего количества больных), особенно у взрослых. Она может развиться из нелеченой локализованной или распространенной форм, но в большинстве случаев возникает сразу и бурно прогрессирует. Температура тела, как правило, высокая (39-41 °С) уже с первых часов заболевания. Отмечают ГБ, слабость, сильную боль в горле, иногда в шее и животе. Возможны рвота, болевой тризм жевательных мышц, эйфория, возбуждение, бред, делирий. Кожные покровы бледные. При токсической дифтерии III степени возможна гиперемия лица. Диффузная гиперемия и выраженный отек СО ротоглотки, при токсической дифтерии II и III степеней полностью закрывающий зев, предшествуют появлению фибринозных налетов. Образующиеся налеты быстро распространяются на все отделы ротоглотки. В дальнейшем фибриновые пленки становятся толще и грубее, держатся до 2 нед и более. Процесс часто носит односторонний характер. Регионарные лимфатические узлы увеличиваются рано и значительно, становятся плотными, болезненными, развивается периаденит. Токсическая дифтерия ротоглотки отличается от всех других форм заболевания наличием безболезненного «тестоватого» отека подкожной клетчатки шеи. При токсической дифтерии I степени - отек достигает середины шеи, II степени - ключицы, III степени - спускается ниже ключицы, может распространяться на лицо, заднюю поверхность шеи, спину и быстро прогрессирует. Отмечают выраженный интоксикационный синдром, цианоз губ, тахикардию, гипотензию. При снижении температуры тела выраженность симптомов сохраняется. Изо рта больных исходит специфический приторно-гнилостный запах, голос приобретает гнусавый оттенок. Токсическая дифтерия ротоглотки часто сочетается с поражениями гортани и носа. Такие *комбинированные формы* отличает тяжелое течение. Они трудно поддаются терапии.
Гипертоксическая форма - наиболее тяжелое проявление дифтерии. Чаще развивается у больных с неблагоприятным преморбидным фоном (алкоголизм, сахарный диабет, хронический гепатит и др.). Температура тела быстро нарастает до высоких цифр, сопровождается ознобом. Интоксикация резко выражена - слабость, ГБ, рвота, головокружение, признаки энцефалопатии. Отмечают прогрессирующие расстройства гемодинамики - тахикардия, слабый пульс, снижение АД, бледность, акроцианоз. Возникают кожные кровоизлияния, органные кровотечения, пропитывание кровью фибринозных налетов, что отражает развитие ДВС-синдрома. В клинической картине доминируют признаки быстро развивающегося инфекционно-токсиче-ского шока, способного вызвать смерть больного уже на 1-2-е сутки заболевания.

Дифтерийный круп. Выделяют локализованную *(дифтерия гортани)* и распространенную (с одновременным поражением гортани, трахеи и даже бронхов) формы. Распространенная форма чаще сочетается с дифтерией ротоглотки, носа. В последнее время эту форму дифтерии довольно часто встречают у взрослых больных. Клинически круп проявляется в виде трех последовательно развивающихся стадий - дисфонической, стенотической и асфиксической - при умеренно выраженных явлениях интоксикации. *Ведущие симптомы дисфонической стадии - грубый лающий кашель и нарастающая осиплость голоса,* которая продолжается до 7 сут. В *стенотическую стадию* (продолжается от нескольких часов до 3 сут) голос становится афоничным, кашель - беззвучным. Больной бледен, беспокоен, дыхание шумное, с удлиненным вдохом. Нарастание признаков затруднения дыхания,

цианоза, тахикардии рассматривают как показания к интубации или трахеостомии, предотвращающей переход дифтерийного крупа в асфикси-ческую стадию. *В асфиксическую стадию дыхание* становится частым и поверхностным, затем - ритмичным. Нарастает цианоз, пульс становится нитевидным, АД падает. В дальнейшем нарушается сознание, появляются судороги, наступает смерть от асфиксии. В силу анатомических особенностей гортани у взрослых развитие дифтерийного крупа занимает большее время, чем у детей. В части случаев единственными признаками этой формы заболевания становятся осиплость голоса и чувство нехватки воздуха. Вместе с тем обращают на себя внимание бледность кожных покровов, ослабление дыхания, тахикардия. Безусловную помощь в постановке диагноза оказывает ларингоскопическое (в некоторых случаях и бронхоскопическое) исследование, выявляющее гиперемию и отек гортани, пленки в области голосовых связок, поражение трахеи и бронхов.

Лабораторная диагностика

В гемограмме при локализованной форме дифтерии отмечают умеренный, а при токсических формах - выраженный лейкоцитоз, нейтрофилию со сдвигом лейкоцитарной формулы влево, нарастание СОЭ, прогрессирующую тромбоцитопению. Основу лабораторной диагностики составляют бактериологические исследования: выделение возбудителя из очага воспаления, определение его типа и токсигенности. Материал собирают стерильными ватными тампонами, сухими или смоченными 5% раствором глицерола. При хранении и транспортировке тампоны предохраняют от охлаждения и высыхания. Материал должен быть посеян не позднее 2-4 ч после взятия. У больных ангиной, бывших в контакте с больными дифтерией, а также у лиц с типичными клиническими проявлениями дифтерии диагноз ставят даже при отрицательном результате бактериологического исследования. Вспомогательное значение имеет определение титров антитоксических АТ в парных сыворотках при постановке РНГА. Токсинообразование выявляют, используя РНГА с антительным эритроци-тарным диагностикумом. Для выявления дифтерийного токсина предложено использовать ПЦР.

Дифференциальная диагностика

Локализованную и распространенную дифтерию ротоглотки дифференцируют с ангинами различной этиологии (кокковыми, ангиной Симановского-Венсана- Плаута, сифилитической, туляремийной и др.), инфекционным мононуклеозом, синдромом Бехчета и стоматитами. Наиболее труден для дифференциальной диагностики островчатый вариант дифтерии ротоглотки, зачастую клинически не отличимый от ангин кокковой этиологии. При постановке диагноза токсической дифтерии ротоглотки необходимо проводить дифференциальную диагностику с паратонзиллярным абсцессом, некротическими ангинами при заболеваниях крови, кандидозом, химическими и термическими ожогами полости рта. Дифтерийный круп дифференцируют от ложного крупа при кори, ОРВИ и других заболеваниях.

Лечение

Все больные дифтерией или с подозрением на нее подлежат госпитализации. Сроки пребывания больных в стационаре и длительность постельного режима зависят от формы и тяжести заболевания. Основным в лечении дифтерии считают введение антитоксической противодифтерийной сыворотки, которую следует вводить как можно раньше, так как она нейтрализует токсин, еще не связанный с клетками (циркулирующий в крови). При подозрении на токсическую форму дифтерии или дифтерийный круп сыворотку вводят немедленно, в остальных случаях возможно выжидание при постоянном наблюдении за больным в стационаре. Так как антитоксин дифтерийный вырабатывается из лошадиной сыворотки, перед

введением полной дозы следует провести кожную пробу на гиперчувствительность. Положительные результаты кожно-ал-лергической пробы - противопоказание к введению сыворотки лишь при локализованных формах, во всех остальных случаях в данной ситуации сыворотку необходимо вводить под прикрытием АГП и ГК. Ориентировочные сроки временной нетрудоспособности - 40-60 дней.

Осложнения

Вероятность тяжелых осложнений велика, если не введена вовремя антитоксическая сыворотка. К осложнениям дифтерии относят: инфекционно-токсический шок, миокардит, моно- и полиневриты, включая поражения черепных и периферических нервов, поражения надпочечников, токсическую нефропатию. Время развития осложнений зависит прежде всего от клинической формы дифтерии и степени тяжести процесса.

Профилактические мероприятия

В современной эпидемиологической ситуации особую значимость приобрела иммунизация взрослых. Среди взрослых в первую очередь прививают людей из групп повышенного риска: проживающих в общежитии, работников сферы обслуживания, медицинских работников, студентов, преподавателей, персонал школ, средних и высших специальных заведений, работников детских дошкольных учреждений и др. Для прививок взрослых применяют АДС-М в форме плановой иммунизации каждые 10 лет. Лица, переболевшие дифтерией, также подлежат прививкам. Взрослые, ранее привитые (получившие не менее одной прививки) и переболевшие дифтерией в легкой форме, дополнительной вакцинации против дифтерии не подлежат. Распространение дифтерии предупреждают путем раннего выявления, изоляции и лечения больных и носителей токсигенных дифтерийных палочек. В целях раннего выявления дифтерии участковый врач обязан активно наблюдать за больными ангиной с патологическими наложениями на миндалинах в течение 3 дней первичного обращения с обязательным проведением бактериологического обследования на дифтерию в течение 1-х суток.

Мероприятия в эпидемическом очаге

■ Больные дифтерией подлежат госпитализации, при задержке госпитализации им экстренно вводят 5000 МЕ противодифтерийной сыворотки.

■ Больные с тяжелыми формами ангины, из общежитий, проживающие в неблагоприятных бытовых условиях, лица, относящиеся к контингентам риска заболевания дифтерией (медицинские работники, работники оздоровительных и образовательных учреждений, работники торговли, общественного питания, транспорта), должны быть госпитализированы с провизорной целью.
■ Госпитализации подлежат больные ангиной с налетами или крупом из очага дифтерии.

■ После госпитализации больного в очаге проводят заключительную дезинфекцию.

■ В очаге устанавливается медицинское наблюдение за контактными лицами в течение 7 дней с ежедневным осмотром ротоглотки и термометрией. Контактным лицам проводится бактериологическое исследование в течение 48 ч с момента изоляции источника, и при появлении симптомов дифтерии - вводится противодифтерийная антитоксическая сыворотка.

■ В очаге инфекции профилактическим прививкам подлежат: не привитые против дифтерии лица; дети и подростки, у которых наступил срок очередной вакцинации или ревакцинации; взрослые лица, у которых, согласно медицинской документации,

от последней прививки прошло 10 и более лет; лица, у которых при серологическом исследовании не обнаружены защитные титры дифтерийных АТ (1:20 и более).

Краснуха

Краснуха («германская корь») - антропонозная вирусная инфекция с генерализованной лимфаденопатией и мелкопятнистой экзантемой.

Эпидемиология

Резервуаром и источником инфекции является человек с клинически выраженной или стертой формой краснухи. Больной краснухой заразен со 2-й недели после инфицирования и до 7-го дня с момента появления сыпи. Длительным (в течение года) источником возбудителя инфекции может быть ребенок с синдромом врожденной краснухи. *Механизм заражения* - аспирационный. *Путь передачи* - воздушно-капельный. Существует вертикальный способ передачи инфекции (трансплацентарный), особенно в первые 3 мес беременности.
Естественная *восприимчивость к инфекции* высокая, особенно у женщин детородного возраста и детей. В последние годы отмечается снижение заболеваемости краснухой. Это заболевание, повсеместно распространенное, поражающее при отсутствии вакцинации почти каждого человека независимо от возраста.
Болеют преимущественно школьники и женщины детородного возраста (20 - 30 лет), но в последнее время отмечается сдвиг заболеваемости на старший возраст. Краснуха у взрослых характеризуется более тяжелым течением, чем у детей. Заболеваемость существенно повышается в зимне-весенний период. Постинфекционный иммунитет пожизненный. Контингентами риска являются: организованные дети, профессиональные группы риска (персонал детских дошкольных и лечебно-профилактических учреждений), женщины детородного возраста, беременные.

При инфицировании краснухой беременной возможно рождение ребенка с тяжелыми пороками развития органов зрения, слуха, сердечно-сосудистой системы и др.

При врожденной краснухе могут также развиваться поздние осложнения - панэнцефалит, СД, тиреоидит. Возможны спонтанные аборты (10-40%), мертворождение (20%) и смерть ребенка в неонатальном периоде (10-25%). В настоящее время наблюдается тенденция смещения заболеваемости в сторону взрослого населения. Среди больных краснухой преобладают лица, не привитые против этой инфекции, и лица с неизвестным прививочным анамнезом.

Этиология

Возбудитель - РНК-геномный вирус рода *Rubivirus* семейства *Togaviridae.* Все известные штаммы относят к одному серотипу. Вирус краснухи проявляет тератогенную активность, во внешней среде хорошо переносит замораживание, при комнатной температуре сохраняется в течение нескольких часов, быстро инактивируется под воздействием ультрафиолетовых лучей.

Вирус избирательно подавляет митотическую активность отдельных клеточных популяций эмбриона и, возможно, оказывает на них прямое цитопатогенное действие. Это приводит к замедлению роста и нарушению нормального формирования органов плода с последующим развитием врожденных пороков. Воздействие вируса на эмбриональные ткани в разные сроки беременности неоднозначно. Оно оказывается наиболее выраженным по отношению к органам и системам, находящимся на этапе инфицирования в процессе активного формирования. Поэтому наиболее широкий диапазон пороков развития плода складывается при заражении в ранние сроки беременности.

Патогенез

Заражение происходит через слизистые оболочки верхних ДП или кожу. Вслед за этим вирус проникает в регионарные лимфатические узлы, где репродуцируется и накапливается, что сопровождается развитием лимфаденопатии. Последующая вирусемия, с гематогенным диссеминиро-ванием по всему организму, возникает еще в инкубационный период. Возбудитель, обладая тропностью к эпителию кожных покровов и лимфатической ткани, оседает на эпителии кожи и в лимфатических узлах. Вирусемия обычно завершается с появлением экзантемы. В крови больных в это время уже обнаруживают вируснейтрализующие АТ. В последующем концентрация их нарастает, и формирующиеся иммунные реакции приводят к элиминации возбудителя из организма и выздоровлению. После перенесенного заболевания АТ сохраняются пожизненно, что обеспечивает стойкость постинфекционного иммунитета (пожизненный иммунитет). При развитии краснухи у беременных в период вирусемии возбудитель с кровью беременной легко преодолевает плацентарный барьер и поражает плод. Одновременно вследствие вирусного поражения эндотелия кровеносных сосудов плаценты нарушается и питание плода. Повреждая генетический аппарат

Клиническая картина

Инкубационный период у взрослых продолжается 10-25 дней.
Последующий *катаральный период* проявляется повышением температуры тела, недомоганием, ГБ, светобоязнью, миалгиями, снижением аппетита, незначительным насморком, сухим кашлем, ощущением сухости и першения в горле (при отсутствии боли в горле), слезотечением. У части больных выявляют конъюнктивит и покраснение СО задней стенки глотки. Характерно увеличение и болезненность затылочных, позадиушных и заднешейных лимфатических узлов.
Продолжительность катарального периода составляет 1-3 дня, лимфаденопатия может сохраняться до 2-3 нед. Затем (у большинства больных уже в 1-й день болезни) наступает *период экзантемы.* Элементы сыпи представляют собой круглые или овальные розовые или красные мелкие пятна с ровными краями, располагающиеся на неизмененной коже. У взрослых высыпания склонны к слиянию. При слиянии элементов сыпи образуются эритематозные поля. Сливной характер сыпи, а также ее отсутствие у части больных (до 30% случаев) крайне затрудняют постановку клинического диагноза. Иногда появлению сыпи предшествует кожный зуд. Сначала (но не всегда) элементы сыпи появляются на лице, шее, за ушами и на волосистой части головы. Далее в течение суток они распространяются на различные участки тела без определенной закономерности. Особенно типично расположение сыпи на спине, ягодицах, на разгибательных поверхностях верхних и нижних конечностей. На подошвах и ладонях экзантема отсутствует. У взрослых больных экзантема обильнее и продолжительнее. В некоторых случаях одновременно с экзантемой на СО ротовой полости появляется энантема в виде мелких единичных пятен (пятна Форхгейме-ра). Температура тела в период экзантемы нормальная или слегка повышается. Определяются увеличенные и умеренно болезненные периферические лимфатические узлы во всех областях, доступных пальпации, но особенно - затылочные, околоушные и заднешейные. Часть больных жалуются на суставные и мышечные боли. У отдельных больных отмечают гепато- и спленомегалию. Обычно сыпь сохраняется не более 4 дней, может быстро угасать и исчезает бесследно. У взрослых больных симптоматика катарального периода более выражена и продолжительна в сравнении с детьми, заболевание протекает значительно тяжелее, сыпь обычно обильнее, ее элементы могут сливаться, что затрудняет дифференциальную диагностику.

Лабораторная диагностика

Серологическую диагностику краснухи проводят с применением РНГА, РСК, ИФА и радиоиммунологического анализа в парных сыворотках с интервалом не менее 10 дней. Однако результаты анализов представляют ценность лишь для ретроспективного подтверждения диагноза. Желательно определять концентрацию противовирусных иммуноглобулинов (IgM и IgG). У беременных эти исследования, а также постановку реакции бласттрансформации лимфоцитов необходимо проводить для установления инфицированности и возможности передачи вируса плоду. Первое исследование сыворотки крови беременной, контактировавшей с больным краснухой, проводят как можно раньше и не позднее 12-го дня после контакта. В этом случае выявление АТ, преимущественно IgG, говорит о перенесенном ранее заболевании и возможности сохранения беременности. Отсутствие АТ в первой сыворотке и их появление в крови (преимущественно IgM) при повторном исследовании через 10-12 дней свидетельствует об активной инфекции с опасностью поражения плода. В гемограмме при краснухе часто выявляют лейкопению, лимфоцитоз, повышение СОЭ. У взрослых иногда обнаруживают плазматические клетки. В целом изменения гемограммы подвержены значительным колебаниям в зависимости от возраста больных и тяжести заболевания. Отсутствие АТ в первой сыворотке и их появление в крови (преимущественно IgM) у беременных женщин при повторном исследовании через 10-12 дней свидетельствует об активной инфекции с опасностью поражения плода.

Дифференциальная диагностика

Краснуху следует дифференцировать прежде всего с корью, а также скарлатиной, вторичным сифилисом, ECHO-, Кок-саки-, аденовирусной инфекцией, сыпью вследствие приема ЛС, инфекционным мононуклеозом, инфекционной эритемой. В типичных случаях корь отличается от краснухи более тяжелым и длительным течением, наличием четкого катарального периода с характерной триадой (кашель, насморк и светобоязнь), более выраженной лихорадки, пятен Бельского-Филато-ва-Коплика на СО щек, тяжелого периода высыпаний, этапностью возникновения пятнисто-папулезной сыпи с тенденцией к слиянию и пигментацией после ее угасания. Труднее дифференцировать краснуху с корью у привитых лиц, когда она протекает легко и атипично. В таких случаях надо учитывать эпидемиологическую обстановку, возраст заболевших (краснухой чаще болеют дети ясельного и дошкольного возраста), длительность продромального периода, симптом Бельского-Филатова-Коплика, а в более позднем периоде - пигментацию после коревой сыпи (после краснухи ее не бывает). Скарлатину отличает от краснухи точечная розеолезная сыпь на гиперемированном фоне кожи с преимущественной локализацией на сгибательных поверхностях, наличие значительной лихорадки, острого тонзиллита (яркая гиперемия СО ротоглотки и боль в горле), симптомов Филатова, Пастиа и др., лейкоцитоза.

Экзантема и лимфаденопатия могут отмечаться при вторичном сифилисе, но увеличенные лимфатические узлы при сифилисе безболезненны, а высыпания обычно выражены на ладонях и стопах. Инфекционный мононуклеоз отличается наличием наряду с полиаденопатией острого тонзиллита, гепато- и спленомегалии, характерных изменений в крови (первоначальная лейкопения, сменяющаяся лейкоцитозом, большое количество атипичных монону-клеарных клеток в мазке крови, АТ к ВЭБ и увеличение титра гетерофильных АТ). В дифференциальной диагностике краснухи с сыпью вследствие приема ЛС помогают исследования периферических лимфатических узлов, эпидемиологический анамнез и информация о возникновении сыпи непосредственно после приема ЛС. При экзантеме вследствие приема ЛС отсутствуют лимфадениты и изменения в крови. Коксаки- и ECHO-экзантемы сопровождаются болью в животе и кишечными расстройствами и не имеют генерализованного лимфаденита. При инфекционной эритеме сыпь

макулопапулезная с тенденцией к слиянию. Элементы сыпи появляются на скулах, сливаются, образуя красные блестящие симметричные пятна - «след от пощечин», затем распространяются по всему телу. Сыпь в виде «географической карты», «гирлянд», «кружевная сыпь» может рецидивировать под влиянием стресса, солнечного света, физической нагрузки.

Лечение

При неосложненных формах краснухи назначают симптоматическую терапию, которую можно проводить в домашних условиях. Большинству больных активных терапевтических мероприятий не требуется. Ориентировочные сроки временной нетрудоспособности - 5-15 дней.

Осложнения

Наиболее частые осложнения краснухи: пневмония, отит, артрит, ангина, реже - тромбоцитопеническая пурпура, тяжело протекающие энцефалиты, менингоэнцефалиты и энцефаломиелиты - встречаются крайне редко. Развитие осложнений обычно связано с присоединением вторичной бактериальной инфекции. Краснуха у беременных не имеет специфических отличий в клинической картине и не представляет серьезной опасности для будущей матери, но плод при этом подвергается большому риску, поскольку возможно формирование разнообразных пороков его развития и внутриутробных заболеваний (катаракты, глухоты, пороков сердца, микроцефалии, гепатита, пневмонии, менингоэнцефалита, анемии и др.). Возможность рождения ребенка с синдромом врожденной краснухи при заболевании женщины на 3-4-й неделе беременности реализуется значительно чаще (60% случаев), чем на 9-12-й неделе (15% случаев) и 13-14-й неделе (7% случаев). Краснуха у беременных не имеет специфических отличий в клинической картине и не представляет серьезной опасности для будущей матери, но плод при этом подвергается большому риску, поскольку возможно формирование разнообразных пороков его развития и внутриутробных заболеваний.

Профилактические мероприятия

Вакцинация против краснухи внесена в национальный календарь обязательных прививок. Вакцинации подлежат дети в возрасте 12 мес. Ревакцинацию проводят детям в возрасте 6 лет. Дети от 1 года до 18 лет, не привитые ранее, привитые однократно и не болевшие краснухой, а также девушки от 18 до 35 лет, не привитые ранее и не болевшие краснухой, подлежат иммунизации против этого заболевания. Для специфической профилактики разработаны и успешно применяются живые вакцины - моновакцина и вакцины, включающие, помимо возбудителя краснухи, вирусы кори и паротита (двухкомпонентные и трехкомпонентные).

Мероприятия в эпидемическом очаге

Эпидемический очаг при краснухе и других воздушно-капельных инфекциях - это территория, где находится больной, где перемещается инфицированный воздух и находятся контактировавшие с больным лица (квартира, детский сад, школа и т.д.). Каждый случай инфекционного заболевания подлежит обязательной регистрации и учету по месту его выявления.

■ Заболевшие краснухой подлежат изоляции до 7-го дня с момента появления сыпи.

■ В течение 72 ч с момента выявления больного подлежат вакцинации или ревакцинации «контактные» лица в возрасте -1-35 лет: не болевшие краснухой ранее и не привитые против нее; не болевшие краснухой ранее и однократно привитые против нее, если с момента прививки прошло не менее 6 мес; лица с неизвестным инфекционным и прививочным анамнезом в отношении краснухи.

■ В качестве экстренной профилактики детям до 12 мес, общавшимся с больным, вводят противокраснушный иммуноглобулин.

■ Дети и взрослые, переболевшие краснухой или двукратно привитые, разобщению не подлежат.

■ Контактные лица, не болевшие краснухой и не привитые против нее, не допускаются в организованные коллективы, санатории, не принимаются в стационары в течение 21 дня с момента контакта с больным краснухой.

■ Беременных, находящихся в I триместре беременности, изолируют от больного на 10 дней от начала заболевания и проводят их серологическое обследование на наличие специфических АТ IgM и IgG к вирусу краснухи методом ИФА в динамике. Если при первом обследовании (первую пробу берут в первые дни контакта, но не позднее 10-го дня) у беременной выявлены IgG при отсутствии IgM к вирусу краснухи, обследование повторяют через 10 - 14 дней. Если результат такой же (есть IgG и нет IgM), то риск синдрома врожденной краснухи исключается, дальнейшее наблюдение за беременной не требуется. Если при первом обследовании у беременной не выявлены АТ IgG и IgM к вирусу краснухи, кроме изоляции беременной на 10 дней, необходимо повторить обследование через 10 - 14 дней. При отрицательном результате второго обследования рекомендуется третье серологическое обследование через 10-14 дней. В течение всего времени обследований за беременной продолжают медицинское наблюдение. Если при третьем обследовании АТ не выявлены, то наблюдение за беременной прекращают, предупредив ее, что она восприимчива (серонегативна) к краснухе. Такие женщины прививаются после окончания периода лактации. Если при повторном обследовании выявлены специфические АТ IgM, при отсутствии IgG, то необходимо повторить обследование через 10-14 дней (третье обследование), продолжая наблюдение за беременной. При выявлении АТ IgM и IgG женщину предупреждают о риске синдрома врожденной краснухи, о чем делается запись в медицинской документации, удостоверяемая подписями врача и беременной. Решение о прерывании беременности женщина принимает самостоятельно. Если при первом обследовании крови беременной обнаружены специфические АТ IgM и IgG к возбудителю краснушной инфекции, женщину предупреждают о риске синдрома врожденной краснухи, о чем делается запись в медицинской документации, удостоверяемая подписями врача и беременной. Решение о прерывании беременности женщина принимает самостоятельно.

■ При заболевании краснухой женщин первых 3 мес беременности рекомендуют ее прервать.

■ Заключительную дезинфекцию в очаге не проводят, достаточно проветривания помещения.

Литература

1. Брико Н.И., Зуева Л.П., Покровский В.И., Сергиев В.П., Шкарин В.В. Эпидемиоло-

гия. Учебник в 2 томах. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2013.

2. Лучшев В.И., Жаров С.Н., Никифоров В.В. Атлас инфекционных болезней. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 224 с.

3. Ющук Н.Д. и др. Национальное руководство. Инфекционные болезни. М.: ГЭО-ТАР-Медиа, 2019.

4. Ющук Н.Д. и др. Учебное пособие. Эпидемиология инфекционных болезней, 3-е изд. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. 496 с.

Острые кишечные инфекции

На современном этапе острые кишечные инфекции (ОКИ) по-прежнему имеют широкое распространение и занимают второе место в структуре инфекционной заболеваемости после ОРВИ. Особенно часто ОКИ болеют дети раннего возраста.

Критерии диагностики типа диареи

Практически при всех кишечных инфекциях разной этиологии ведущим проявлением болезни является диарея. Именно диарея чаще всего является основной причиной обращения пациента за медицинской помощью. Именно диарея занимает первостепенное значение в ранней диагностике и первичной дифференциальной диагностике ОКИ на догоспитальном этапе. Для уточнения диагноза необходимо детализировать диарею. Необходимо учитывать частоту стула, характеристику позывов, объем выделений, характеристику выделений (цвет, запах, консистенция, наличие патологических примесей). Данная информация позволит предварительно оценить локализацию воспалительного процесса. Так, например, для энтерита характерны боли по всему животу, урчание, стул кашицеобразный до 5-10 р/сут, обильный, с неприятным запахом, пенистый. Для колита характерны боли схваткообразные, в подвздошных областях, стул более 10 раз в сутки, скудный, со слизью, иногда с прожилками крови. При дистальном колите пациента беспокоят боли в левой подвздошной области, при осмотре пальпируется болезненная спазмированная сигма, стул частый, теряет каловый характер, превращаясь в так называемый «ректальный плевок». Пациенты жалуются не непреодолимое желание к дефекации (императивные позывы), мучительные тенезмы (болезненные позывы к дефекации и чувство неопорожненного кишечника).
По механизму развития различают три основных типа диареи - секреторную, осмотическую и экссудативную. Секреторная диарея связана с повышенной секрецией воды и электролитов энтероцитами тонкой кишки. Она характерна для пищевых токсикоинфек-ций (ПТИ), холеры, энтеротоксигенных эшерихиозов. Патогенез секреторной диареи заключается в воздействии токсинов возбудителей инфекций на ферментную систему энтероцитов путем активации аде-нилатциклазы, которая, в свою очередь, активирует циклический аденозинмонофосфат с последующей секрецией воды и электролитов в просвет кишечника. При секреторной диарее определенная роль принадлежит простагландинам (Е1), которые, в свою очередь, тоже активируют аденилатциклазу энтероци-тов, что способствует диарее. При шигеллезах и сальмонеллезах эндотоксины вызывают расстройство микроциркуляции в энтероцитах с агрегацией тромбоцитов, что также способствует выходу жидкости из сосудистого русла.

Осмотическая диарея наблюдается при ротавирусной инфекции, преимущественно у детей. Ведущая роль при этом механизме принадлежит накоплению в просвете кишечника дисахаров, в результате происходит повышение осмотического давления с транссудацией воды и электролитов в просвет кишечника при одновременной задержке ее реабсорбции в толстой кишке.

Экссудативный тип диареи имеет место при шигеллезах, сальмонеллезах, амебиазе с преобладанием колитического синдрома. При этом повышенная экссудация толстой кишки сочетается с повышенной секрецией тонкой кишки.

При ОКИ часто наблюдается рвота. Этот симптом также требует уточнения. Рвота может быть однократной или многократной, скудной или обильной, съеденной пищей или со слизью, с желчью, с кровью. Очень важно уточнить у пациента самочувствие после рвоты, стало легче или нет, а также наличие тошноты до и после рвоты, для разграничения гастритическо-го генеза рвоты от церебрального. Также необходимо оценить состояние языка пациента.

В разграничении диареи инфекционного и неинфекционного происхождения большое значение имеет эпиданамнез. Так, например, пребывание пациента до заболевания в южных регионах с соответствующей клинической картиной требует исключения амебиаза; употребление в пищу инфицированных готовых блюд из мяса птицы, яиц и рыбы (экзогенно) или употребление инфицированных куриных, утиных или гусиных яиц (эндогенно) в течение 24 ч перед заболеванием с соответствующим симптомокомплексом не позволяет исключить сальмонеллез; употребление сырого инфицированного молока и молочных продуктов определяет необходимость исключения шигеллеза и т.д. При подозрении на ОКИ всегда необходимо выявить контакт с больным желудочно-кишечным заболеванием (в семье, коллективе). Необходимо выяснить, имелись ли нарушения санитарно-гигиенических норм в быту или в организованном коллективе, который посещает заболевший, зарегистрированы ли случаи заболевания с похожими симптомами в семье, на работе или учебном и дошкольном учреждении в течение нескольких дней и недель.

Критерии диагностики клинических синдромов

ОКИ проявляется тремя синдромами: гастроинтестинальным, интоксикационным, дегидратационным. Степень выраженности этих синдромов зависит от тяжести течения болезни.

Гастроинтестинальный синдром включает в себя поражение желудка, тонкого и толстого отделов кишечника и проявляется следующими симптомами: тошнота, рвота, жидкий стул, боль в животе схваткообразного характера, урчание в животе. ОКИ могут протекать в локализованной и генерализованной формах. При локализованной форме течения болезни возможны следующие варианты поражения ЖКТ.

■ Гастритический вариант (поражение желудка) проявляется симптомами тяжести и болью в эпигастральной области, отрыжкой, тошнотой, однократной или повторной рвотой, нарушением аппетита при отсутствии поражения других органов ЖКТ (ПТИ, сальмонеллез).

■ Гастроэнтеритический вариант (поражение желудка и тонкого кишечника) - к вышеперечисленным симптомам поражения желудка присоединяются симптомы энтерита, проявляющиеся периодической болью по всему животу, больше в области пупка, урчанием и вздутием, наличием частого жидкого стула водянистого характера, обильного, зловонного, возможно, с кусочками непереваренной пищи желто-зеленого или светлого цвета, без патологических примесей (ПТИ, сальмонеллез).

■ Гастроэнтероколитический вариант (поражение желудка, тонкого и толстого отделов кишечника) развивается в среднем через 36 ч от начала заболевания, к симптомам гастрита и энтерита присоединяются симптомы воспаления толстой кишки. Боль в животе принимает выраженный схваткообразный характер с локализацией преимущественно в нижних отделах живота, больше слева. Стул уменьшается в объеме, может стать скудным, теряет каловый характер. Появляются патологические примеси в виде слизи, крови. Пальпируется болезненная, спазмированная сигмовидная кишка. Могут быть ложные позывы - отсутствие стула, тенезмы - ощущения неполного освобождения кишечника после акта дефекации.

■ Колитический вариант характеризуется жидким стулом, который по мере прогрессирования заболевания уменьшается в объеме, теряет каловый характер, в нем появляются патологические примеси, нередко испражнения приобретают вид «ректального плевка» - небольшое количество слизи с прожилками крови. Боли в животе вначале неопределенной локализации и неинтенсивные, скоро достигают значительной интенсивности, приобретают схваткообразный характер и часто определенную локализацию (нижние отделы живота, левая подвздошная область). Обычно боль усиливается перед актом дефекации. Типично появление тенезмов и ложных позывов. В левой подвздошной области пальпируется болезненная

спазмированная кишка в виде плотного жгута, причем болезненность отмечается чаще, чем уплотнение. Интоксикационный синдром (синдром интоксикации) - ответная реакция организма на инфекцию. Различают специфическую интоксикацию, вызванную микробами и их токсинами, и неспецифическую, обусловленную образованием веществ в тканях организма независимо от особенностей возбудителя. К клиническим признакам синдрома интоксикации относят ГБ разной интенсивности, озноб, нарушение сна, головокружение, слабость, адинамию, мышечные боли, ухудшение или полное отсутствие аппетита, тошноту, повышение температуры (лихорадку), цианоз, артралгии, тахикардию, артериальную гипотензию, тахипноэ, глухость сердечных тонов. Степень выраженности синдрома интоксикации зависит от характеристики перечисленных симптомов (табл. 12.10).

Дегидратационный синдром (синдром обезвоживания) возникает при большинстве ОКИ, и его развитие обусловлено потерей жидкости при рвоте и диарее. К клиническим признакам синдрома обезвоживания относят: бледность кожных покровов, рвоту, жидкий стул, сухость СО полости рта, цианоз, нарушение эластичности кожи, заостренные черты лица, синюшные круги под глазами («симптом темных очков»), изменение голоса, судороги, тахикардию, нитевидный пульс, снижение диуреза, снижение АД, глухость сердечных тонов, судороги, тахипноэ (табл. 12.11).

В клинической практике из группы ОКИ чаще других встречаются шигеллез, сальмонеллез, ПТИ разной этиологии, кампи-лобактериоз, кишечный иерсиниоз, амебиаз.

Шигеллезы (дизентерия)

Шигеллезы - острые инфекционные заболевания с фекально-оральным механизмом заражения, вызываемые бактериями рода *Shigella* и характеризующиеся явлениями интоксикации и преимущественным поражением СО дистального отдела толстой кишки.

Этиология и эпидемиология

Заболевание вызывается грамотрицательными бактериями рода шигелл, который подразделяется на четыре вида: *Shigella dysenteriae (Григорьева-Шига, Штутцера-Шмитца, Ларджа-Сакса), Shigella flexneri, Shigella sonnei, Shigella boydii.* В состав клеточной стенки бакте-

Таблица 12.10. Степень интоксикации (Бродов Л.Е., Ющук Н.Д.)

Клинические признаки	Степень интоксикации		
	легкая	средняя	тяжелая
Слабость	Умеренная	Выраженная	Сильно выраженная
Температура	37-38 °C	38-39 °C	39-40 °C или <36 °C
ГБ	Умеренная	Выраженная	Интенсивная
Цианоз	Нет	Умеренный	Диффузный
Аппетит	Умеренно снижен	Значительно снижен	Отсутствует
АД	В пределах нормы	Умеренно выраженная гипотензия	Ярко выраженная гипотензия
ЧСС	В норме	Умеренная тахикардия до 120	>140, пульс нитевидный
ЧДД	Тахипноэ отсутствует	Умеренное тахипноэ	40 и выше
Сон	Не нарушен	Нарушен	Бессонница или сонливость
Сознание	Ясное	Умеренно нарушено	Нарушено до потери
Миалгии и артралгии	Нет	Умеренные	Выраженные
Тоны сердца	Ясные	Приглушены	Глухие, систолический шум на верхушке
Тошнота, рвота	До 5 раз	От 5 до 15 раз	Более 15 раз

Озноб	Незначительный	Выраженный	Резко выраженный

Таблица 12.11. Классификация обезвоживания по степени его выраженности (Покровский В.И., 1978)

Показатели	Степень дегидратации			
	I	II	III	IV
Потери жидкости относительно массы тела	До 3%	4-6%	7-9%	10% и более
Рвота	1-3 раза	5-7 раз	10 раз обильная	Прекращается или без счета
Жидкий стул	3-5 р/сут, необильный	10-15 р/сут, жидкий, обильный	Обильный, до 20 р/сут и более	Без счета, императивный, может прекратиться, парез сфинктера прямой кишки
Жажда	+	++	+++ неутолимая	++++неутолимая
Тургор подкожной клетчатки	В норме	Снижен умеренно	Снижен значительно	Нерасправляюща-яся складка, «рука прачки», «лицо Гиппократа»
Изменение голоса	Нет	Снижение тембра	Осиплость до хрипоты	Афония
Судороги	Нет	Редкие судороги икроножных мышц	Частые судороги в мышцах конечностей	Генерализованные судороги верхних и нижних конечностей, мышц туловища
Дыхание	Норма	До 25 ЧД в минуту - тахипноэ	Дыхание поверхностное, до 30 в минуту	Дыхание поверхностное, 40 и более в минуту, возможно, Чейна-Стокса
Показатели	Степень дегидратации			
	I	II	III	IV
Снижение АД	До 100/60 мм рт.ст.	До 90/50 мм рт.ст.	До 60/30 мм рт.ст.	Не определяется на периферических сосудах
Пульс	До 100 в минуту	От 100 до 115 в минуту	От 120 до 130 в минуту, слабого наполнения	Нитевидный, >140 в минуту, с трудом прощупывается, до отсутствия
Кожа	Розовая, теплая	Сухая	Липкая, холодная, морщинистая	Бледная, холодная, глазные яблоки запавшие
Живот	Норма		Запавший, «шум плеска»	Втянут
Диурез	Не изменен	Снижение до 400 мл/сут	Олигурия до 200 мл/сут	Анурия
Тоны сердца	Звучные, ясные	Умеренно приглушены	Глухие, систолический шум на верхушке	Глухие, едва уловимые, выслушивается систолический шум
Температура	Нормальная или повышенная	Нормальная	Субнормальная	Гипотермия
Сухость слизистых оболочек рта	+	++	+++	++++
Цианоз	Нет	Бледность кожи, цианоз носогуб-ного треугольника	Акроцианоз	Диффузный цианоз кожных покровов
Сознание	Ясное	Сохранено	Спутанное	Спутанное

рий входят эндотоксины, представляющие собой липополисахаридный комплекс (ЛПС). Бактерии Григорьева-Шига продуцируют экзотоксин, обладающий энте-ро-, нейро- и цитотоксической активностью. Этиологическая структура шигелле-зов в настоящее время представлена ши-геллами Флекснера и Зонне. Источниками шигеллезной инфекции являются больные манифестными и стертыми формами болезни и бактериовыделители. Необходимо отметить, что больные с субклиническим течением болезни также являются основным источником инфекции, так как в значительном числе лечатся амбулаторно или вообще не обращаются за медицинской помощью и, соответственно, остаются нераспознанными. Эпидемиологически опасны и бактерионосители, особенно если они участвуют в реализации и приготовлении пищевых продуктов. Поэтому для уточнения диагноза очень важно выяснять контакты, место работы заболевшего и соблюдение им правил личной гигиены. Фекально-оральный механизм передачи инфекции реализуется водным, пищевым, контактно-бытовым путями передачи. Регистрируются групповая и спорадическая заболеваемость шигеллезами.

Клиническая классификация шигеллезов

1. Острый шигеллез (от нескольких дней до 14 дней).

2. Хронический шигеллез (продолжительность заболевания более 3 мес).

3. Шигеллезное бактерионосительство, когда у пациента отсутствует клиническая картина заболевания на момент обследования и в предшествовавшие 3 мес, также нет изменений СО толстой кишки при колоноскопии, но есть возбудитель при бактериологическом исследовании кала.

Клинические варианты острого шигел-леза:
а) колитический;

б) гастроэнтероколитический;

в) гастроэнтеритический. Клинические варианты хронического

шигеллеза:

а) рецидивирующий;

б) непрерывный.

Варианты шигеллезного бактериовыде-ления:

а) субклинический;

б) реконвалесцентный.

По тяжести течения различают легкую форму шигеллеза, среднетяжелую и тяжелую форму.

Патогенез

Проникновение шигелл происходит через ротовую полость, далее возбудитель попадает в желудок, где под воздействием соляной кислоты, лизоцима, пищеварительных ферментов частично гибнет, высвобождая эндотоксин. Оставшиеся бактерии попадают в тонкую кишку, где под воздействием желчи также частично гибнут. Далее шигеллы попадают в дистальные отделы кишечника, где активно размножаются и разрушаются. Именно поражение толстой кишки обусловливает основной симптомокомплекс колитическо-го варианта острого шигеллеза. Инфекционный процесс при шигеллезе представлен последовательным взаимодействием возбудителя с клетками кишечника, сначала происходит адсорбция, затем адгезия, а потом инвазия шигелл в коло-ноциты. В результате

прямого повреждающего действия бактерий на слизистую кишечника, под воздействием токсинов, образующихся при гибели возбудителя, а также за счет нарушения нейрогуморальной регуляции кишечника происходят нарушения деятельности последнего с расстройством микроциркуляции и возникновением деструктивных процессов в нем. Токсины, циркулирующие в крови, воздействуют на периферическую и центральную нервную систему, обусловливая клинические проявления интоксикационного синдрома. Решающее значение в развитии патологического процесса при шигеллезе играет состояние местного и гуморального иммунитета. При нормальном состоянии иммунитета заболевшего и своевременном и адекватном лечении заболевание заканчивается выздоровлением. Сниженный иммунитет, предшествующая патология ЖКТ, плохое или нарушенное питание больного, неправильное лечение могут способствовать развитию хронического течения болезни.

Клиническая картина

Инкубационный период в среднем составляет от 2 до 5 сут. Колитическая форма заболевания начинается, как правило, внезапно, на фоне полного здоровья. У больных появляется умеренная боль внизу живота, преимущественно в левой подвздошной области, которая предшествует акту дефекации. После дефекации сохраняются тянущие боли в области прямой кишки - тенезмы. Стул первоначально каловый, позже в нем появляются примеси слизи и крови, от 3 до 10 р/сут. В разгар болезни стул может терять каловый характер и приобретать вид «ректального плевка», скудный, сопровождается болезненными тенезмами и ложными позывами к дефекации. Примесь крови чаще всего в виде прожилок, частота стула в течение суток может нарастать до 30 раз. В это же время появляется синдром интоксикации, характеризующийся ГБ, слабостью и повышением температуры, тахикардией и гипотонией. При пальпации живота выявляется уплотненная болезненная сигмовидная кишка. Отмеченные изменения находятся в соответствии с тяжестью заболевания. Длительность заболевания при неосложненном течении от 5 до 10 дней.

Гастроэнтероколитический вариант острого шигеллеза характеризуется острым началом с симптомов гастроэнтерита (тошнота, рвота, боли в верхней половине живота) и симптомов интоксикации, что напоминает клиническую картину ПТИ. В разгар болезни появляются симптомы колита. Стул на ранних этапах развития болезни жидкий, обильный, носит каловый характер, однако в динамике болезни его объем становится скудным, имеет черты как при колитическом варианте течения. Частота дефекации зависит от тяжести течения.

Случаи гастроэнтерита у больных с шигеллезами в клинической практике встречаются редко. Это связано с тем, что шигеллы в силу особенностей патогенеза не имеют способности длительно задерживаться в желудке и тонкой кишке, и случаи болезни, манифестирующие с проявлений гастроэнтерита, в течение короткого периода времени переходят в колит либо завершаются выздоровлением. Синдром дегидратации не характерен для шигеллезов, так как даже при тяжелом течении колитического варианта ши-геллеза, с частотой стула до 30 раз и выше за сутки, потери жидкости незначительны в связи со скудностью стула.

Осложнения

Осложнения встречаются при тяжелом течении болезни и чаще у больных пожилого возраста, имеющих декомпенсированную хроническую патологию органов ЖКТ (хронические панкреатиты, холециститы, циррозы печени), а также у больных хроническим алкоголизмом.

Среди наиболее значимых осложнений - инфекционно-токсический шок, паралитическая толстокишечная непроходимость, кишечное кровотечение, инвагинация. Редкие осложнения: гемоли-тико-уремический синдром и прободение кишечника с развитием перитонита.

Лабораторная диагностика

Достоверным методом лабораторной диагностики шигеллеза является бактериологическое исследование с посевом испражнений на селективные среды. Эффективность бактериологического исследования находится в прямой зависимости от строгого соблюдения правил забора материала. Испражнения забираются сразу после дефекации. Забор проводится с помощью стерильной палочки из горшка или непосредственно из прямой кишки. При наличии в испражнениях патологических примесей их также включают в пробу. Непременным условием успеха бактериологических испражнений является достаточная кратность посевов, а также забор проб до начала антибактериальной терапии.

Серологическая диагностика шигелле-зов, предполагающая обнаружение АТ к антигенам возбудителя (реакция прямой гемагглютинации), требует динамического контроля и практически не используется в условиях врачебного участка.

В сложных, дифференциально-диагностических случаях в качестве метода вспомогательной диагностики и для оценки глубины изменений слизистой и подслизистой толстой кишки используется эндоскопическое исследование (ректороманоскопия, колоноскопия). При осмотре и оценке слизистой толстой кишки возможны следующие изменения: катаральные, катарально-геморрагические, эрозивные, язвенные.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика ши-геллеза проводится с заболеваниями, сопровождающимися развитием гемоколита или острой диареи. Шигеллез необходимо дифференцировать с сальмонеллезом, дизентериеподобным эшерихиозом, кишечными формами иерсиниоза и амебиаза, кампилобактериозом, балантидиазом, неспецифическим язвенным колитом, острыми хирургическими заболеваниями брюшной полости, при гастроэнтеритической форме - с ПТИ. Чаще всего требуется дифференциальная диагностика со следующими заболеваниями.

■ Сальмонеллез - в отличие от ши-геллеза, характеризуется наличием многократной рвоты, болей в верхних и средних отделах живота, нередко приобретающих «режущий» характер, выраженными проявлениями энтерита в виде частого обильного водянистого с зеленоватым оттенком стула. Мало характерны при сальмонеллезе проявления гемоколита, тенезмов, ложных позывов и присутствие в стуле большого количества слизи.

■ ПТИ - имеют многообразную клиническую картину, в основе которой лежат проявления гастроэнтерита, сопровождающегося наличием рвоты, частым обильным стулом кашицеобразной или водянистой консистенции без патологических примесей, болями, локализованными по ходу тонкой кишки. В отличие от шигеллезов инкубационный период при ПТИ короткий, проявления интоксикационного и гастроинтестинального синдрома при ПТИ скоротечны и могут быть незначительны.

■ Кишечный амебиаз - протекает с язвенным поражением слепой и восходящей ободочной кишки со склонностью к затяжному и хроническому течению. Регистрируется преимущественно в странах тропического и субтропического пояса. Поэтому решающее значение для этого диагноза имеют данные эпидемиологического анамнеза о пребывании пациента в южных регионах в течение 3 мес. Амебиаз характеризуется постепенным началом, умеренными симптомами интоксикации, болевыми ощущениями в правых отделах живота - в месте проекции слепой кишки,

которая уплотнена и болезненна при пальпации. Стул при амебиазе полуоформленный (бескаловый) с большим количеством слизи, равномерно окрашенный кровью, напоминает вид «малинового желе».

■ Неспецифический язвенный колит - характеризуется постепенным началом, кашицеобразным стулом с кровью, уменьшением болей после дефекации, похуданием, астенизацией и анемиза-цией больного, наличием внекишечных проявлений болезни. При неспецифическом язвенном колите чаще всего наблюдается чередование обострений с практически полными ремиссиями. При колоноскопии у больных неспецифическим язвенным колитом выявляются множественные поверхностные язвы, занимающие всю ободочную кишку, и контактная кровоточивость. Проведение АБТ у больных неспецифическим язвенным колитом малоэффективно.

■ Болезнь Крона - характеризуется повторяющимися эпизодами неясной диареи, анемизацией пациента, снижением массы тела, наличием в период ухудшения болей в правой подвздошной области, где при пальпации определяется болезненная, расширенная, инфильтрированная слепая кишка, с лихорадкой и внекишечными симптомами (артриты, узловатая эритема, афтозный стоматит, АИГ). При рентгеноконтрастном исследовании кишечника (ирригоскопии) выявляется сужение наиболее пораженных его отрезков (булыжная мостовая).

■ Псевдомембранозный колит (антибиотико-ассоциированная диарея) - этиологически обусловлен *Clostridium difficile.* В анамнезе у пациента отмечается длительный бесконтрольный прием высоких доз пероральных антибактериальных препаратов. Псевдомембранозный колит характеризуется обильной водянистой диареей, резистентной к терапии кишечными антисептиками, патогенетическими препаратами. Течение псевдомембранозного колита может сопровождаться слабостью, температурой, обезвоживанием, болями в животе, многократными позывами с выделением слизи и крови. В ряде случаев псевдо-мембранозный колит осложняется парезами толстой кишки с токсической дилатацией и реже - перфорацией толстой кишки.

■ Геморрой, трещина ануса, полип прямой кишки при обострении и кровоточивости, которые обычно возникают в связи с диареями нешигеллезной этиологии, симулируют наличие острого шигел-леза, исключаются после визуального осмотра, пальцевого исследования или колоноскопии. Отсутствие эпидемиологического анамнеза, выраженных проявлений интоксикации и колитического синдрома - болей в нижних отделах живота, спазма толстого кишечника и особенно сигмовидной кишки позволяют предположить отсутствие шигеллеза.

■ Рак толстой кишки при распаде может сопровождаться диареей и гемоколитом. Рак толстой кишки отличается от ши-геллезов постепенным началом, симптомами раковой интоксикации (слабостью, ухудшением аппетита, длительным течением болезни с постепенным нарастанием интенсивности дисфункции кишечника, которая характеризуется чередованием запоров и поносов, появлением болей в животе). Верификация диагноза - по результатам эндоскопического исследования с биопсией.

■ Тромбоз мезентериальных сосудов - возникает нередко у лиц пожилого возраста с мерцательной аритмией, заболевших острой кишечной диарейной инфекцией, в результате неадекватной регидратационной терапии, что приводит к нарушению микроциркуляции крови в мезентериальных сосудах, об-литерированных атеросклеротическими бляшками, и формированию в них тромбов. Тромбоз мезентериальных сосудов, наряду с развитием явлений гемоколита, характеризуется наличием постоянных интенсивных болей в животе, связанных с присоединением перитонита и появлением симптомов острой непроходимости кишечника (шум «плеска», уровни жидкости при обзорном рентгенологическом исследовании брюшной полости и др.).

Лечение

Лечение шигеллеза должно быть индивидуальным, комплексным и патогенетически обоснованным. Главной и ответственной задачей врача поликлиники является решение вопроса о необходимости госпитализации пациента с подозрением на шигеллез. У большинства врачей традиционно бытует представление о том, что любое подозрение на инфекционное заболевание требует обязательной госпитализации. Гипердиагностика инфекционных болезней также способствует госпитализации пациентов, хотя лечение большинства инфекционных больных может проводиться амбулаторно. Поэтому главным вопросом перед врачами поликлиник при постановке диагноза инфекционного заболевания является выявление показаний для госпитализации. Госпитализация больных с шигеллезом проводится по клинико-эпидемиологическим показаниям. Клинические показания: больные с тяжелыми и осложненными формами болезни, лица пожилого возраста (старше 60 лет), дети до 1 года, больные с тяжелыми сопутствующими заболеваниями. Эпидемиологические показания: обязательной госпитализации подлежат работники пищевых и детских учреждений, предприятий системы водоснабжения (декретированная группа).

Этиотропная терапия

Общими принципами противобактериальной терапии шигеллезов являются следующие:

■ точное установление диагноза;

■ строгое соблюдение больным щадящей диеты - стола №4 (супы из протертых овощей, неконцентрированный мясной бульон, измельченное мясо, омлет, каша на воде, сухари, галеты), компенсация имеющихся хронических заболеваний ЖКТ.

При легком течении шигеллеза Флек-снера и шигеллеза Зонне с хорошим эффектом используются нитрофурановые производные, в частности, фуразоли-дон (0,1 г 4 р/сут). Продолжительность назначения указанных препаратов составляет до 5 дней. Использование при легком течении шигеллеза Флекснера и шигеллезе Зонне фуразолидона достаточно эффективно и способствует купированию основных клинических симптомов болезни в течение 2-4 сут.

При среднетяжелом и тяжелом течении шигеллезов в соответствии с общими принципами этиотропной терапии следует назначать ципрофлоксацин 0,5 г 2 р/день 5 дней. Критериями для отмены являются исчезновение симптомов интоксикации, уменьшение болей в животе, прекращение или снижение частоты дефекаций.

Патогенетическая терапия

В патогенетической терапии больных шигеллезами можно выделить следующие основные направления:

■ дезинтоксикационная терапия;

■ коррекция моторно-секреторной функции ЖКТ;

■ терапия, направленная на повышение репаративных процессов в слизистой толстой кишки;

■ коррекция нарушений нормальной кишечной микрофлоры. Клиническое значение дезинтоксикационной терапии особенно высоко у больных с тяжелыми формами колитического варианта шигеллеза. Используется инфу-зионное введение кристаллоидных растворов калия хлорид + натрия гидрокарбонат + натрия хлорид, калия хлорид + натрия ацетат + натрия хлорид. Темпы введения инфузионных дезинтоксикаци-онных средств и их объем определяются клиническим

состоянием больного, массой тела, наличием сопутствующих заболеваний, прежде всего, сердечно-сосудистой системы.

В редких случаях развития инфекционно-токсического шока интенсивная терапия предполагает наряду с введением кристаллоидных растворов назначение ГК в больших дозах (до 10-30 мг преднизолона на 1 кг массы тела больного в сутки), ингибиторов протеолитических ферментов, дезагрегантов.

Пероральная дезинтоксикация осуществляется при улучшении состояния больного либо в случаях легкого течения болезни. Ведущим направлением в пероральной дезинтоксикации является энте-росорбция.

Энтеросорбцию при шигеллезах можно считать не только патогенетическим, но и этиологическим способом терапии, так как сорбенты способны поглощать из многокомпонентных растворов эндои экзотоксины, а вещества с макро- и ме-зопорами, кроме того, могут фиксировать на своей поверхности возбудителей бактериальной природы, находящихся в просвете кишки, препятствуя, таким образом, их поступлению в эпителиоциты. С целью энтеросорбции возможно использование лигнина гидролизного, смектита диокта-эдрического, полиметилсилоксана полигидрата, кремния диоксида коллоидного, бифидобактерий бифидум.

Для коррекции пищеварительной функции традиционно в клинической практике для лечения ОКИ применяются ферментные препараты до 1 мес.

В остром периоде болезни при наличии выраженных спастических болей в животе следует назначать спазмолитики (дротаверин, папаверин, платифиллин и др.).

Для усиления репаративных процессов при наличии выраженных деструктивных изменений на СО кишки рекомендуется использование микроклизм с Облепихи маслом, Шиповника маслом*, отваром дуба коры, отваром ромашки.

Развитие шигеллезного процесса в кишечнике приводит к нарушению качественного состава и популяционного уровня индигенной нормальной микрофлоры, еще более изменяющейся при лечении антибактериальными препаратами. При шигеллезах необходимо назначение препаратов для коррекции микрофлоры кишечника (пробиотиков, пребиотиков, синбиотиков).

Схема лечения больного острым ши-геллезом

1. Соблюдение диеты в течение 3- 10 дней.

2. Этиотропная терапия.

При легком течении шигеллеза: фуразолидон 50 мг по 2 таблетки 4 р/день от 3 до 5 дней. При среднетяжелом течении шигеллеза: ципрофлоксацин 500 мг по 1 таблетке 2 р/день до 5 дней.

3. Патогенетическая терапия. *Купирование болей в животе: дротаверин 40 мг по 1 таблетке 2-3 р/день, 3-5 дней; гиосцина бутилбромид по 1 таблетке 3 р/день, 3-5 дней; мебе-верин 200 мг по 1 капсуле 2 р/день до еды, 3-5 дней. Противорвотные средства: домперидон 10 мг по 1 таблетке 3 раза за 30 мин до еды, 3-5 дней.*

Энтеросорбенты [полиметилсилокса-на полигидрат 80 г/сут на 4 приема 3-5 дней, кремния диоксид коллоидный до 12 г/сут, 3-5 дней; смектит диоктаэдрический (суспензия 3 г) до 3 пакетиков в сутки, 3 дня].

Пробиотики при приеме антибиотиков: максилак по 1 капсуле в день во время еды 10 дней; бак-сет форте 210 мг по 2 капсулы 2 р/день во время еды 14 дней.
АГП: лоратадин 10 мг/сут 10 дней.

Купирование интоксикационного синдрома: обильное питье минеральной воды, внутривенное введение калия хлорида + натрия ацетата + натрия хлорида, калия хлорида + натрия гидрокарбоната + натрия хлорида, 1,5% раствора меглюмина натрия сукци-ната *до 1,5 л в сутки под контролем диуреза.*

Ферментотерапия: панкреатин *по 1 капсуле 4 р/день во время еды в течение 5 дней;* юниэнзим *по 1 таблетке 2 р/день после еды в течение 5 дней;* панкреатин, диме-тикон + панкреатин *по 2 таблетки 3 раза во время еды в течение 5 дней.*

Диспансеризация

Больные с подтвержденным бактериологически шигеллезом выписываются при клиническом выздоровлении и обязательном однократном контрольном отрицательном бактериологическом исследовании кала, проведенном не ранее чем через 2 дня после окончания этиотропного лечения.

Декретированная группа лиц подлежит диспансерному наблюдению в течение 3 мес с ежемесячным контролем врачом КИЗ или участковым терапевтом. Им производится бактериологическое исследование кала 1 раз в месяц. Сроки временной нетрудоспособности определяются индивидуально, в зависимости от профессии.

Реконвалесценты, не относящиеся к группе декретированных лиц, допускаются к работе на следующий день после выписки из стационара. Реконвалес-центы, относящиеся к декретированной группе, подлежат диспансерному наблюдению и выписываются с открытым больничным листом, который продлевается на 1 день с явкой к врачу КИЗ по месту жительства.

По окончании срока наблюдения и при получении отрицательных результатов обследования, при клиническом выздоровлении и эпидемиологическом благополучии в окружении наблюдаемый пациент снимается с учета. Снятие с учета осуществляется комиссионно инфекционистом поликлиники или участковым терапевтом, совместно с эпидемиологом.

Сальмонеллез

Острое инфекционное заболевание человека и животных, вызываемое многочисленными сероварами сальмонелл (*Salmonella enteritidis, S. typhimurium, S. panama, S. infantis, S. newport* и др.), протекающее чаще всего в виде гастроинтестинальной формы.

Эпидемиология

Сальмонеллез может встречаться как в виде отдельных спорадических случаев, так и в виде эпидемических вспышек. Сальмонеллез у детей занимает одно из ведущих мест в структуре заболеваемости. Это связано не только с многообразием источников и путей заражения, но и с высокой частотой внутрибольничного инфицирования антибиотикорезистент-ными штаммами сальмонелл. Основными источниками инфекции являются больные сальмонеллезом или бессимптомные выделители сальмонелл, сельскохозяйственные животные (свиньи, лошади) и домашние птицы. Основной механизм передачи инфекции - фекально-оральный, пути передачи - водный, пищевой (молоко, яйца, мясо) и контактный.

Патогенез

Возбудитель попадает в ЖКТ через рот, частично погибает в желудке и достаточно быстро внедряется в ткани двенадцатиперстной и тонкой кишки. В собственной пластинке СО макрофаги поглощают сальмонеллы. При разрушении бактерий высвобождается эндотоксин, который, попадая в кровь, вызывает интоксикацию. Эндотоксин активизирует простагландины, которые запускают агрегацию тромбоцитов в мелких капиллярах. Экзотоксин активирует аденилатциклазу эн-

тероцитов, которая увеличивает синтез циклического аденозинмонофосфата, что приводит к изменению проницаемости мембран энтероцитов, и в просвет кишечника поступает большое количество воды и солей. Потери жидкости ведут к сокращению объема циркулирующей крови, понижению АД. Проницаемость мембран энтероцитов приводит к проникновению возбудителя в мезентериальные лимфатические узлы. Токсины возбудителя воздействуют на нервно-мышечный аппарат кишечника, что сопровождается спастическими болями. При большом количестве возбудителя в организме, незавершенном фагоцитозе и снижении иммунитета возбудитель может проникнуть в кровь, в паренхиматозные органы, вызывая в них дистрофические изменения. Это приводит к развитию генерализованной формы сальмонеллеза.

Клиническая классификация

1. Гастроинтестинальная форма (локализованная):

а) гастритический вариант;

б) гастроэнтеритический вариант;

в) гастроэнтероколитический вариант.

2. Генерализованная форма:

а) тифоподобный вариант;

б) септикопиемический вариант.

3. Бактериовыделение:

а) острое;

б) хроническое;

в) транзиторное.

4. Атипичные формы:

а) стертая;

б) латентная.

Клиническая картина

Инкубационный период при сальмонеллезе колеблется от 2 ч до 3 дней. Для гастритического варианта характерны острое начало, рвота и боль в эпигастрии. Интоксикационный синдром выражен незначительно. Гастроэнтеритический вариант встречается часто. Болезнь в большинстве случаев начинается остро с симптомов интоксикации: слабость, ГБ, температура до 39 °С, озноб. Чуть позже присоединяются симптомы поражения ЖКТ: тошнота, рвота, снижение аппетита, схваткообразные боли в животе, урчание по всему животу, диарея. Наиболее часто отмечается обильный частый стул с примесью слизи, зловонный и пенистый. У трети больных кал приобретает зеленоватый оттенок по типу «болотной тины». У пациентов, помимо интоксикационного и гастроэнте-ритического синдромов, развивается обезвоживание.

При гастроэнтероколитическом варианте у пациентов на 2-3-й день болезни уменьшается объем испражнений. В них появляется примесь слизи и крови. Пальпация живота сопровождается болезненностью сигмовидной кишки. Длительность течения гастроинтестинальных форм сальмонеллеза средней степени тяжести - 5-10 дней. Температура тела снижается в течение 2-4 дней.

Генерализованные формы сальмонеллеза развиваются после локализованных форм. Тифопободный вариант приобретает черты, сходные с брюшным тифом. Обращают на себя внимание сильная слабость, адинамия, заторможенность пациента,

расстройства сна, ГБ и длительная волнообразная лихорадка до 14 дней. Отмечается увеличение печени и селезенки. Развивается брадикардия. Лейкоцитоз в крови нередко сменяется лейкопенией. Возможно появление розеолезной сыпи на коже груди и живота.
Септикопиемический вариант представляет по существу сепсис сальмонеллезной этиологии. После короткого начального периода, протекающего по типу гастроэнтерита, развивается типичная картина септикопиемии с гектической температурой, ознобами, проливными потами, тахикардией, головной и мышечными болями. Также увеличиваются печень и селезенка. Может быть геморрагический синдром. Характерно образование вторичных очагов различной локализации (пневмония, плеврит, эндокардит, абсцессы, пиелит, цистит, артрит, иридоциклит).

После перенесенного сальмонеллеза может сформироваться острое или хроническое бактериовыделение. При остром возбудитель выделяется с калом после перенесенного заболевания до 3 мес. Если после клинического выздоровления возбудитель выделяется более 3 мес, то это состояние расценивается как хроническое бактерио-выделение.

Диагностика

Диагноз сальмонеллеза ставится на основании характерных клинических признаков болезни и данных лабораторного исследования. Принимают во внимание тщательно собранный и правильно интерпретированный эпиданамнез. Из эпида-намнеза необходимо обратить внимание на групповой характер заболевания и связь с употреблением недоброкачественных продуктов. При сборе анамнеза заболевания необходимо обратить внимание на начало болезни (остро или постепенно), наличие последовательности развития симптомов и степени выраженности интоксикации (гипертермия, возбуждение, рвота, ГБ, состояние гемодинамики, цвет кожных покровов и т.д.); степень выраженности обезвоживания (снижение веса, снижение тургора кожи, судороги, сухость слизистых оболочек и кожи, акроцианоз, снижение диуреза и т.д.). Необходимо выяснить у пациента, какое лечение он принимал самостоятельно.

Из лабораторных методов для диагностики сальмонеллеза используют бактериологический и серологический методы. Бактериологическому исследованию могут подвергаться испражнения больного, рвотные массы, промывные воды желудка, моча, кровь, желчь. При серологической диагностике используют парные сыворотки с интервалом 5-7 дней. Диагностическое значение имеет нарастание титра АТ в 4 раза и более. Антигены сальмонелл определяют в крови и моче при помощи ИФА.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику сальмонеллеза следует проводить с большой группой инфекционных, терапевтических и хирургических заболеваний в зависимости от клинической формы заболевания.

Гастроинтестинальную форму необходимо дифференцировать с острой дизентерией, холерой, ПТИ, острым аппендицитом, холециститом, панкреатитом, тромбозом мезентериальных сосудов, ИМ и т.д. Генерализованную форму следует дифференцировать с пневмонией, малярией, сепсисом, туберкулезом.

При проведении дифференциальной диагностики между сальмонеллезом и ПТИ различной этиологии следует обратить внимание на то, что они имеют короткий инкубационный период и длительность не более 2 дней, характеризуются бурным началом, тошнотой, рвотой, сильными болями в эпигастрии, не всегда сопровождаются повышением температуры и жидким стулом. Как правило, пациенты

четко связывают свое заболевание с употреблением в пищу продуктов, инфицированных после приготовления.

При проведении дифференциальной диагностики между сальмонеллезом и острым аппендицитом следует помнить, что боль при аппендиците носит постоянный характер, с преимущественной локализацией в правой подвздошной области. Также у пациента определяются симптомы раздражения брюшины.

При холере у больного возникает рвота без предшествующей тошноты, а затем диарея. Для холеры нехарактерны боли в животе и высокая температура.

Лечение

Госпитализация больных при сальмонеллезе не является строго обязательной. По эпидемиологическим показаниям обязательной госпитализации подлежат лица из декретированных групп (работники пищевых предприятий, детских учреждений, проживающие в общежитиях, военнослужащие и т.д.). Основным методом лечения локализованных форм сальмонеллеза легкой и средней степени тяжести является патогенетическая терапия, направленная на дезинтоксикацию и регидратацию. Использование антибактериальных препаратов при этих формах не рекомендуется. Симптоматическое лечение: спазмолитики (дротаверин, папаверин), ферменты (панкреатин, Абомин♠, желчь + порошок из *pancreas* и СО тонкой кишки), энтеросорбенты (лигнин гидролизный, полиметилсилоксана полигидрат, кремния диоксид коллоидный), биопрепараты (максилак, бак-сет форте, Прима-дофилус♠, Бактисубтил♠). Диета - стол №4, механически и химически щадящая на период диареи. При тяжелом течении заболевания и генерализованных формах необходимо назначение антибактериальных препаратов (фторхинолоны, цефалоспорины) на 7-14 дней. При всех формах бактерионосительства и декретированной группе лиц назначается бактериофаг сальмонеллезный на 7 дней.

Схема лечения больного сальмонеллезом

1. Соблюдение диеты в течение 3- 10 дней.

2. Этиотропная терапия.

При легком и среднетяжелом течении антибактериальная терапия не назначается. При тяжелом течении: ципрофлоксацин 500 мг по 1 таблетке 2 р/день до 7 дней; цефиксим 400 мг по 1 капсуле 1 р/день 6 дней; цефуроксим 250 мг по 1 таблетке 2 р/день, 5-7 дней.

3. Патогенетическая терапия. *Купирование болей в животе:*

дротаверин 40 мг по 1 таблетке 2-3 р/день, 3-5 дней; мебеверин 200 мг по 1 капсуле 2 р/день до еды, 3-5 дней. Противорвотные средства: домперидон 10 мг по 1 таблетке 3 раза за 30 мин до еды, 3-5 дней. Энтеросорбенты: лигнин гидролизный по 2 таблетки 3 р/сут 3-5 дней; полиметилсилоксана полигидрат 80 г/сут на 4 приема 3-5 дней; кремния диоксид коллоидный до 12 г/сут, 3-5 дней. Пробиотики при приеме антибиотиков: максилак по 1 капсуле в день во время еды 10 дней; бифидобактерии лонгум + энтерококкус фэциум по 1 капсуле 4 р/сут в течение 5 дней. Ферментотерапия: Абомин♠ 50 тыс. ЕД по 1 таблетке 3 р/день во время еды, 3-5 дней или Фестал♠ по 1 таблетке 3 р/день во время еды в течение 3-5 дней или

Панкреатин 30 ЕД по 2 таблетки 3 раза во время еды в течение 2-5 дней или

Юниэнзим по 1 таблетке 2 р/день после еды в течение 5 дней или Диметикон + панкреатин по 2 таблетки 3 раза во время еды в течение 5 дней.

Регидратационная терапия: обильное дробное питье минеральной воды, декстрозы + калия хлорида + натрия хлорида + натрия цитрата (один порошок разводить в 1 л кипяченой воды), глюкосолана^р, оралита^р до 1,5 л в сутки; внутривенное введение калия хлорида + натрия ацетата + натрия хлорида, калия хлорида + натрия гидрокарбоната + натрия хлорида под контролем АД и диуреза. При наличии обезвоживания 1-2-й степени пероральная реги-дратация проводится в два этапа. Первый этап: первые 2 ч проводится ликвидация существующего дефицита массы тела за счет обезвоживания. Объем жидкости, необходимый для этого, рассчитывается по формуле:

$$X = [M\ (кг) \times P] : 100\% - P,$$

где М - фактическая масса тела в кг; Р - процент потери массы тела за счет обезвоживания.

Второй этап: поддерживающая терапия, которая проводится в зависимости от продолжающихся потерь жидкости и солей с рвотой и испражнениями. Дробное питье солевых растворов необходимо сочетать с приемом сладкого чая, отвара ромашки, кипяченой воды, компота без сахара и др. Эффективность пероральной регидратации оценивается по уменьшению симптомов обезвоживания, прекращению рвоты. Показаниями к проведению парентеральной регидратации являются сочетание обезвоживания с интоксикацией, неукротимая рвота, олигурия или анурия, снижение АД. Инфузионная терапия (парентеральная регидратация) также проводится в два этапа.

Диспансеризация при сальмонеллезах

Выписка из стационара лиц, перенесших локализованную форму сальмонеллеза, проводится после клинического выздоровления и отрицательного результата однократного бактериологического исследования кала, взятого на анализ через 2 дня после окончания лечения.
Работники пищевых учреждений и приравненные к ним лица выписываются после клинического выздоровления и двукратного отрицательного посева кала, взятого с интервалом 1-2 дня. Они подлежат диспансерному наблюдению в течение 3 мес с ежемесячным осмотром врачом с бактериологическим исследованием испражнений.

Реконвалесценты - бактериовыделите-ли, относящиеся к декретированным группам населения, не допускаются к работе по специальности в течение 15 дней. Эти пациенты переводятся на другую работу. В течение 2 нед им проводится пятикратное бактериологическое исследование испражнений с интервалом 1-2 дня и однократное исследование желчи.

При положительном результате посевов обследование повторяется еще в течение

15 дней пятикратно. При установлении бактериовыделения более 3 мес эти лица считаются хроническими носителями, отстраняются от основной работы не менее чем на 1 год и остаются все это время на диспансерном учете. В этот период им проводится клиническое и бактериологическое обследование 2 раза в год - весной и осенью. По истечении этого срока и при наличии отрицательных результатов обследования проводится 4-кратное бактериологическое исследование, которое включает 3 посева испражнений и один посев желчи. При получении отрицательных результатов эти лица допускаются к работе по специальности. В случае получения хотя бы одного положительного результата исследования после года наблюдения они рассматриваются как хронические бактерионосители и отстраняются от работы по специальности. Эти лица состоят на учете в КИЗ и ЦСЭН пожизненно.

Амебиаз

Протозойная болезнь, вызываемая *Entamoeba histolytica* с фекально-оральным механизмом заражения, характеризующаяся эрозивно-язвенным поражением толстой кишки и тенденцией к хроническому рецидивирующему течению.

Эпидемиология

Источником инфекции является человек, выделяющий с фекалиями цисты амеб. Механизм заражения - фекально-оральный. Пути передачи - водный, пищевой и контактно-бытовой. Цисты могут переноситься мухами и тараканами. В России амебиаз встречается в виде спорадической заболеваемости в южных регионах. В связи с увеличивающимся притоком мигрантов из южных регионов стран ближнего и дальнего зарубежья, увеличением зарубежного туризма, в том числе в страны жаркого климата, частота случаев амебиаза среди граждан России, в том числе жителей Москвы, существенно возросла.

Этиология и патогенез

Из фекалий человека можно выявить

7 видов амеб: *Entamoeba histolytica, Entamoeba dispar, Entamoeba hartmanni, Entamoeba coli, Endolimax nana, Iodamoeba butschlii* и *Blastocystis hominis,* но только *E. histolytica* может вызывать инвазивные инфекции у человека.

Цисты *E. histolytica* с водой или с пищевыми продуктами попадают в ЖКТ.

8 тонком кишечнике под действием кишечных ферментов оболочка цисты растворяется и образуется 8 одноядерных амеб. В результате последующих делений они превращаются в вегетативные просветные стадии, трофозоиты, с одним ядром, местом обитания которых является просвет верхних отделов толстого кишечника. По мере продвижения по кишечнику трофозоиты превращаются в 1-4-ядерные цисты, которые выделяются с фекалиями.

В развитии инвазивных форм *E. histoly-tica* имеют значение такие характеристики паразита и хозяина, как интенсивность инвазии, состояние местного иммунитета (характер секрета слизистой, нарушения перистальтики кишечника), иммунодефицит, голодание, гиповитаминоз, дефицит массы тела, хронические заболевания ЖКТ, стресс и др. Инвазивные, или так называемые тканевые, стадии амеб - больших размеров, могут фагоцитировать эритроциты, обладают протеолитически-ми свойствами и поверхностными пектинами, способствующими их прикреплению к слизистой кишечника.
В соответствии с патоморфологическими изменениями и клинической картиной выделяют инвазивный амебиаз и неинва-зивный амебиаз.

Для инвазивного амебиаза характерны:

■ клинические симптомы инфекционного заболевания;

■ наличие трофозоитов-гематофагов в фекалиях;

■ характерные изменения в слизистой кишечника при эндоскопических исследованиях;

■ наличие специфических АТ, выявляемых серологическими тестами.

Для неинвазивного кишечного амебиаза (это состояние также определяют как носительство амебных цист) характерны:

■ бессимптомное течение;

■ отсутствие трофозоитов-гематофагов;

■ отсутствие патологических изменений при эндоскопических исследованиях;

■ отсутствие специфических АТ. Только у незначительной части инфицированных амебами лиц разовьется инвазивный амебиаз. В странах, где *E. histolytica* широко распространена, у 90% инфицированных лиц имеется неин-вазивный амебиаз, которые таким образом являются «бессимптомными носителями» просветных форм амеб, и только у 10% инфицированных развивается инвазивный амебиаз. Наиболее частыми клиническими проявлениями инвазивного амебиаза являются амебный колит и амебный абсцесс печени.

Классификация

1. Кишечный амебиаз: а) амебный колит; б) амебный аппендицит; в) амебома.

2. Внекишечный амебиаз: а) амебный гепатит; б) амебные абсцессы печени, легких, селезенки, головного мозга.

3. Кожный амебиаз (редко).

Клинические формы инвазивного амебиаза

Кишечный амебиаз

Бессимптомное нахождение (носительство) просветных форм *E. histolytica* в толстом кишечнике может отмечаться в течение многих лет. Однако в любой момент просветные формы могут перейти в тканевые формы, вызывающие инвазивный, или клинически выраженный, амебиаз.

Первичные проявления амебиаза заключаются в образовании небольших участков некроза в СО толстого кишечника, которые могут прогрессировать с образованием язв. Язва может увеличиваться не только по периферии за счет подслизистого слоя, но и вглубь, достигая мышечной и даже серозной оболочки. Глубокий некротический процесс ведет к образованию перитонеальных спаек и является причиной прободных перитонитов. Амебные язвы могут распространяться по всему протяжению толстого кишечника, но чаще локализуются в области слепой кишки.

Типичные амебные язвы резко отграничены от окружающих тканей, имеют неровные края. На дне язвы - некротические массы, состоящие из фибрина и содержащие трофозоиты амеб. Воспалительная реакция слабо выражена. Приподнятые края язвы с некрозом в центре, реактивная гиперемия и геморрагические изменения вокруг нее характеризуют воспалительный процесс при кишечном амебиазе.

Наряду с некротическими изменениями СО в кишечной стенке идет регенеративный процесс, ведущий к восстановлению дефекта путем образования фиброзной ткани. Такой процесс при хроническом амебиазе может вести к образованию стриктур и стенозу кишечного просвета, обычно в восходящем и нисходящем отделах толстого кишечника. При присоединении вторичной бактериальной инфекции образуется экссудат, содержащий нейтрофилы, лимфоциты, гистиоциты, иногда эозинофилы.

При локализации поражений в ректосигмоидальном участке толстого кишечника клиническая картина может соответствовать дизентерийному синдрому с тенезмами и, относительно нечасто, с примесью слизи, крови и гноя. При локализации поражений в слепой кишке обычно отмечаются запоры с болями в правой подвздошной области, характерные для клинической картины аппендицита (в ряде случаев действительно развивается аппендицит).

Затяжной кишечный амебиаз *(первично хронический амебиаз, постдизентерийный колит)* характеризуется нарушением моторики кишечника, запорами (в 50% случаев) или поносами, чередующимися с запорами, болями в нижней половине живота, тошнотой, слабостью, плохим аппетитом. В ряде случаев хронический кишечный амебиаз является следствием перенесенной амебной дизентерии.

Осложнения кишечного амебиаза

Перфорация кишечника, чаще в области слепой кишки, реже в ректосигмоидальном участке, которая может вести к перитониту и абсцессу брюшной полости.

Амебный аппендицит.

Массивное кишечное кровотечение за счет эрозии крупной артерии язвой.

Амебома - опухолевидное разрастание в стенке толстого кишечника, преимущественно в восходящей, слепой и прямой кишках. Амебома состоит из фибробластов, коллагена и клеточных элементов. Содержит относительно небольшое число амеб.

Амебная стриктура кишечника - образуется грануляционной тканью. Стриктуры обычно единичные и расположены в области слепой или сигмовидной кишки, содержат трофозоиты амеб; иногда способствуют развитию запоров и частичной кишечной непроходимости.

Внекишечный амебиаз

Патологические изменения при внекишечном амебиазе могут развиться практически во всех органах, однако чаще всего поражается печень.

Абсцесс печени

У пациентов с амебным абсцессом печени указания на перенесенный ранее кишечный амебиаз выявляются только в 30-40% случаев, а амебы в фекалиях обнаруживаются не более чем у 20% больных. Амебный абсцесс печени чаще развивается у взрослых, чем у детей. Единичные или множественные абсцессы образуются чаще в правой доле печени. Абсцесс состоит из трех зон: 1) центральной - зоны некроза, содержащей жидкие некротические массы с примесью крови, обычно стерильна (бактериальная инфекция присоединяется в 2-3% случаев); 2) средней, состоящей из стромы и 3) наружной зоны, содержащей трофозоиты амеб и фибрин.

Для клинической картины амебного абсцесса печени характерна лихорадка с ознобом и обильным потоотделением в ночное время; увеличение размеров печени и боль в области проекции печени, умеренный лейкоцитоз. При крупных абсцессах возможно развитие желтухи, что является плохим прогностическим признаком. При вовлечении в процесс диафрагмы выявляется высокое стояние ее купола, ограничение подвижности; возможно развитие ателектазов.

Относительно часто (в 10-20% случаев) отмечается длительное скрытое или нетипичное течение абсцесса (например, только лихорадка, псевдохолецистит, желтуха) с возможным последующим прорывом его, что может вести к перитониту и поражению органов грудной клетки.

Лабораторная и инструментальная диагностика

Наиболее простым и надежным методом диагностики кишечного амебиаза является микроскопическое (3-5 раз) исследование свежих фекалий для выявления вегетативных форм (трофозоитов) и цист.

При клинических данных, указывающих на возможное поражение кишечника, рекомендуется проведение колоноскопии с биопсией.

Диагностика внекишечного амебиаза, в частности абсцесса печени, проводится путем УЗИ и КТ, которые позволяют определить локализацию, размеры и число абсцессов, а также контролировать результаты лечения. Рентгенологическое исследование позволяет выявить высокое стояние купола диафрагмы, наличие выпота в плевральную полость, абсцессы в легких.

Для диагностики амебиаза можно использовать серологические тесты с целью выявления специфических АТ. Эти тесты особенно полезны для диагностики внекишечного амебиаза, поскольку в этих случаях в фекалиях инвазивные стадии *E. histolytica,* как правило, отсутствуют.

Лечение

Лечение больных амебиазом должно быть как можно более ранним с учетом возможности развития внекишечных ос-

ложнений. Лечение больных неинвазив-ной формой амебиаза можно проводить в амбулаторно-поликлиническом учреждении. Госпитализации в инфекционные отделения подлежат больные с инвазивной формой амебиаза. Больные с осложненным амебиазом госпитализируются в хирургическое отделение. Больные с амебными абсцессами печени, не превышающими 2 см в диаметре, поддающимися консервативному лечению, госпитализируются в инфекционный стационар. Лечебное питание является важным компонентом комплексной терапии больных амебиазом. Пища должна быть калорийной, механически щадящей.
Этиотропная терапия назначается всем больным и должна учитывать форму амебиаза. Все препараты, используемые для лечения амебиаза, можно разделить на 2 группы: «контактные» или «просветные» (воздействующие на кишечные просветные формы) и системные тканевые амебоциды.

Для лечения неинвазивного амебиаза (бессимптомных носителей) используют просветные амебоциды: этофамид[р], кле-фамид[р], паромомицин[р]. Просветные аме-боциды также рекомендуется назначать после завершения лечения тканевыми амебоцидами для элиминации амеб, оставшихся в кишечнике, с целью профилактики рецидивов.

Для лечения инвазивного амебиаза применяют системные тканевые амебоциды: 5-нитроимидазолы (метронидазол, тини-дазол, орнидазол). Для лечения абсцессов любой локализации используют 5-нитро-ими[р] (в РФ не зарегистрирован) и *хлорохин.*

Схемы лечения кишечного амебиаза

■ *Метронидазол - внутрь 30 мг/кг/сут в 3 приема в течение 8-10 дней или тинидазол - до 12 лет - 50 мг/кг/сут (максимум 2 г) в 1 прием в течение 3 дней; старше 12 лет - 2 г/сут в 1 прием в течение 3 дней. После завершения курса 5-нитроими-дазолов или дегидроэметина[р] с целью элиминации оставшихся в кишечнике амеб применяют просветные амебоциды: этофамид[р] - 20 мг/кг/сут в 2 приема в течение 5-7 дней или паромомицин[р] - 1000 мг/сут в 2 приема в течение 5-10 дней. При отсутствии этих препаратов используют более доступные по схеме: тетрациклин внутрь по 250 мг 4 р/день 15 дней + хлорамин[р] 600 мг в 1-й день, 300 мг на 2-й день, затем 150 мг в день в течение 14 дней.* Аспирация (или чрескожное дренирование) рекомендуется при больших размерах абсцесса (более 6 см), локализации абсцесса в левой доле печени, сильной боли в животе и напряжении брюшной стенки вследствие возможной угрозы разрыва абсцесса, а также при отсутствии эффекта от химиотерапии в течение 48 ч от ее начала.

После успешной химиотерапии абсцесса печени остаточные полости обычно исчезают в течение 2-4 мес.

В настоящее время амебиаз является практически полностью излечиваемым заболеванием при условии ранней диагностики и адекватной терапии.

Диспансеризация

Реконвалесценты после перенесенного амебиаза, независимо от форм, выписываются при клиническом выздоровлении и полном исчезновении паразитов.

Это подтверждается шестикратным парази-тологическим исследованием фекалий с интервалом 1-2 дня.

Диспансерное наблюдение за реконва-лесцентами кишечной формой амебиаза осуществляется в течение 12 мес. Сроки осмотра и лабораторного обследования (исследование кала) проводятся 1 раз в месяц в первые 6 мес, затем один раз в 3 мес. В случае появления дисфункции кишечника необходимо обращаться к врачу, который примет решение об амбулаторном или стационарном лечении и обследовании.

При плановых осмотрах реконвалес-центов назначается копрологическое, паразитологическое и бактериологиче-

ское исследование кала. Переболевшему пациенту при первом посещении врача показано эндоскопическое исследование кишечника. Повторная колоноскопия проводится в случае, если были обнаружены анатомические изменения слизистой или у больного имеются жалобы на дисфункцию кишечника. Выявившиеся признаки рецидива требуют обязательной госпитализации и проведения этиотропного лечения.

Реконвалесценты, не предъявлявшие жалобы на дисфункцию кишечника и имевшие отрицательные результаты исследования кала на амебы и цисты в течение года, с диспансерного учета снимаются.

Носители амеб и цист, относящиеся к декретированным группам лиц (работники пищевых и приравненных к ним учреждений), находятся на диспансерном учете до полной их санации. Санация осуществляется этиотропными препаратами.

Кишечный иерсиниоз

Актуальность изучения кишечного иерсиниоза объясняется широким распространением иерсиний на территории РФ, полиморфизмом клинических проявлений и тенденцией к генерализованному поражению различных органов и систем.

Кишечный иерсиниоз - это острое инфекционное заболевание, вызываемое *Yersinia enterocolitica* и характеризующееся преимущественным поражением ЖКТ, с возможным переходом в хроническую форму болезни с рецидивами.

Эпидемиология

Основным резервуаром и источником возбудителя являются грызуны (мыши, песчанки, суслики, крысы), сельскохозяйственные животные (свиньи, кролики, рогатый скот), птицы и домашние животные (кошки, собаки). Заражение человека происходит фекально-оральным механизмом, при употреблении различных продуктов

питания, загрязненных выделениями грызунов и других животных. Возбудитель представлен в природе 5 биотипами и 18 сероварами, из которых наиболее опасными для человека являются O1, O3, O5, O8, O9.

Патогенез

Иерсинии попадают в организм через рот. Развитие заболевания обусловлено инфицирующей дозой и иммунологической реактивностью организма. Иерси-нии могут поражать слизистые оболочки ротоглотки (катаральный тонзиллит, редкий малопродуктивный кашель), желудок (катарально-эрозивный гастродуоденит), дистальный участок подвздошной кишки, слепую кишку и начальный отрезок толстой кишки, брыжеечные лимфатические узлы, червеобразный отросток. При состоятельной барьерной функции регионарных лимфатических узлов заболевание может ограничиться так называемой локализованной гастроинтестинальной формой.

При высокой вирулентности иерсиний, снижении иммунологической реактивности организма микроорганизмы проникают в кровь и поражают внутренние органы (пневмония, гепатит, пиелонефрит, менингит). Наиболее часто встречается иерсиниозный гепатит. При благоприятном течении заболевание заканчивается выздоровлением. В противном случае после острой формы может развиться рецидив или вторично-очаговые формы (артрит, узловатая эритема, синдром Рейтера). У пациентов с хроническим течением иерсиниоза *Y. enterocolitica* продолжает длительно циркулировать в организме. Депо возбудителя являются лимфатические узлы, тонкая кишка и клетки макро-фагально-моноцитарного ряда. Активация очагов инфекции клинически может проявиться в виде уретрита, нефрита, энтерита, менингита и др. Из очагов антигены иерсиний выходят в кровь в составе иммунных комплексов, вызывая реактивные артриты, поражение почек, кишечника, органов зрения и др. Критерием персистенции возбудителя можно считать длительную (более 6 мес) циркуляцию специфического IgA к липополисахариду иерсиний.

Среди заболеваний, имеющих аутоиммунную природу и являющихся исходом иерсиниоза, преобладают серонегативная спондилоартропатия (чаще реактивные артриты и синдром Рейтера), РА, аутоиммунный тиреоидит и болезнь Крона.

Классификация

■ Гастроинтестинальная форма (клинические варианты: гастроэнтерит, энтероколит, гастроэнтероколит).

■ Абдоминальная форма (острый аппендицит, мезентериальный лимфаденит, терминальный илеит).

■ Генерализованная форма (септический, септикопиемический и смешанный варианты).

■ Вторично-очаговая форма (артриты, миокардит, гепатит, синдром Рейтера, узловатая эритема).

Клиническая картина

Инкубационный период длится от 15 ч до 6 сут (в среднем 2-3 дня). Из всех клинических форм кишечного иерсини-оза гастроинтестинальная встречается наиболее часто. В большинстве случаев болезнь начинается остро, с интоксикационного синдрома (слабость, ГБ, озноб, артралгии, миалгии, волнообразная температура от 38 до 39 °С); гастроинтестинального синдрома (послабление стула до 5-6 р/сут, со слизью и кровью, боли по всему животу различной интенсивности). У части пациентов отмечаются катаральный, дизурический синдромы и полиаде-нопатия, симптомы «перчаток и носков». На 2-6-е сутки болезни преимущественно на ладонях, стопах, груди и бедрах обнаруживают пятнисто-папулезную сыпь, после которой появляется мелкопластинчатое шелушение. При пальпации живота определяется болезненность больше в правой подвздошной области и увеличение печени. Синдром желтухи (иерсиниоз-ный гепатит) встречается у 10% пациентов.

Абдоминальная форма может проявиться в виде острого аппендицита, ме-заденита и терминального илеита. Основным клиническим признаком этой формы является сильная приступообразная боль в правой подвздошной области в мезога-стрии, которой может предшествовать эпизод острого гастроэнтерита с лихорадкой. Кроме перечисленных симптомов, у половины больных бывает различная сыпь на коже, увеличиваются периферические лимфатические узлы, появляется боль в суставах и увеличивается печень. Если врач уверен в диагнозе иерсиниоза, но у больного появляются локальные боли в правой подвздошной области и симптомы раздражения брюшины, такого пациента необходимо консультировать у хирурга. Продолжительность абдоминальной формы иерсиниозов обычно 3-4 нед. Заболевание заканчивается, как правило, выздоровлением.

Вторично-очаговая форма может развиться после любой формы иерсиниоза. Предшествующее ей заболевание может протекать в манифестной форме и в субклинической. Наиболее частый вариант этой формы - это моноили полиартриты. Характерно асимметричное поражение суставов. Интенсивность артралгий может быть различной, от умеренной болезненности до нестерпимой боли. Артриты и артралгии могут сочетаться с узловатой эритемой, или она может быть самостоятельным клиническим вариантом. В большинстве случаев течение артритов благоприятное.

При генерализованной форме иерсини-оза характерно выраженное поражение различных органов и систем. Развивается интоксикационный синдром с катаральными явлениями (тонзиллит, конъюнктивит, склерит). Лихорадка длится до 2 нед. Очень быстро присоединяется гастроинтестинальный синдром (тошнота, рвота, боли в животе различной интенсивности и различной локализации, жидкий стул 2-3 раза). К концу 1-й недели отмечаются увеличение печени (иерсиниозный гепатит) и, возможно, желтуха. Полиморфная сыпь появляется на 2-3-й день болезни, с кожным зудом и крупнопластинчатым шелушением в период угасания. Артралгии также появляются на 1-й неделе болезни. Поражаются крупные (коленные, плечевые, голеностопные) и мелкие (фаланговые) суставы. Некоторые пациенты ощущают жжение в ладонях и подошвах. При осмотре больных обнаруживаются симптомы «капюшона», «перчаток» и «носков». У отдельных пациентов возможны дизурические явления. В период реконвалесценции отмечаются субфебрилитет и астеновегетативные расстройства. Течение болезни в большинстве случаев благоприятное. Наблюдаются рецидивы и обострения.

Диагностика

Диагностика кишечного иерсиниоза основывается на эпидемиологических данных, клинической картине и лабораторных тестах. В анализе крови обнаруживают нейтрофильный лейкоцитоз со сдвигом влево, умеренную эозинофилию, повышенную СОЭ. Бактериологический метод (фекалии, моча, желчь, кровь, ликвор, мокрота) является основным для специфической диагностики кишечного иерсиниоза. Серологические методы (реакция прямой гемагглютинации, РСК) используют для определения специфических АТ в парных сыворотках с интервалом 10-14 дней. Иммунологические методы (ИФА, реакция агглютинации и лизиса) позволяют обнаружить антигены в клиническом материале до 10-го дня от начала болезни. Используется ПЦР.

Лечение

Лечение больных кишечным иерсини-озом должно быть комплексным, патогенетически обоснованным и проводиться с учетом клинической формы и тяжести заболевания. Важнейшей задачей является купирование симптомов острого периода и предупреждение неблагоприятных исходов болезни. Госпитализация больных иерсиниозом осуществляется по клиническим и эпидемиологическим показаниям. К клиническим показаниям относятся тяжелое течение, развитие осложнений, отягощенный преморбидный фон. По эпидемическим показаниям госпитализируют больных, относящихся к декретированной группе (военнослужащие, работники предприятий системы водоснабжения, пищеблоков и др.).

Антибактериальную терапию назначают на 10-14 дней (при гастроинтестинальной форме антибактериальная терапия может быть ограничена 7 днями). В настоящее время предпочтение отдается фторхинолонам (ципрофлоксацин по 0,5 г 2 р/день, 10-14 дней) и цефалоспо-ринам третьего поколения (цефоперазон, цефтазидим, цефтриаксон по 1,0 г 2 р/день в/м или в/в).

Основными направлениями патогенетической терапии гастроинтестинальной формы иерсиниозной инфекции являются пероральная (парентеральная) регидра-тация и дезинтоксикация полиионными растворами. В нее включаются обильное питье, внутривенное введение изотонических растворов (5% раствор декстрозы, 0,9% раствор натрия хлорида, калия хлорид + натрия ацетат + натрия хлорид, 1,5% раствор меглюмина натрия сукцина-та), 5-10% альбумина, декстрана [ср. мол. масса 35 000-45 000], инозина + меглюми-на + метионина + никотинамида + янтарной кислоты. Объем вливаний зависит от тяжести состояния пациента, возраста, сопутствующих заболеваний и может составлять до 2,0 л в сутки.

При тяжелом течении иерсиниоза, особенно с поражением печени, используется гипербарическая оксигенация (время сеанса 45 мин, 1 р/сут, парциальное давление кислорода - 0,2 Мпа, 10 дней).

Тактика лечения больных абдоминальной формой согласуется с хирургом. Хирург решает вопрос о необходимости оперативного вмешательства. До операции и после нее в полном объеме проводится этиотропное и патогенетическое лечение.

При генерализованной форме этиотропные препараты в большинстве случаев назначаются парентерально. При развитии гепатита следует избегать назначения лекарств, обладающих гепатотоксичным действием. При неэффективности АБТ рекомендуют использовать поливалентный иерсиниозный бактериофаг (50,0-60,0 мл 3 р/день, 5-7 дней).

В комплексной терапии обязательно должны использоваться средства для лечения дисбиотических нарушений (бифи-добактерии лонгум + энтерококкус фэци-ум, Аципол♠, Линекс♠, Примадофилус♠).

Лечение больных с вторично-очаговой формой иерсиниоза проводится по индивидуальной для каждого больного схеме. Антибактериальные препараты не имеют самостоятельного значения, однако должны назначаться при появлении клинико-лабораторных признаков активизации инфекционного процесса и отсутствии в анамнезе сведений о приеме антибиотиков. Лечение пациентов согласовывается с ревматологом, гастроэнтерологом, эндокринологом, психоневрологом и другими специалистами (по показаниям). В случаях артралгической формы болезни назначаются анальгезирующие и противовоспалительные препараты: ибу-профен 0,2 г 3 р/день; фенилбутазон 0,1 г 3 р/день; индометацин 0,025 г 3 р/день, 5 дней. Больным с аллергическими проявлениями назначают десенсибилизирующие и антигистаминные средства (хло-ропирамин, лоратадин, кетотифен, 30% раствор натрия тиосульфата 10 мл).

Иммунокорректоры должны назначаться больным строго по показаниям при отсутствии лабораторных признаков аутоиммунного процесса по результатам исследования иммунного статуса и ауто-антител в крови больного.

Схема лечения больного иерсиниозом

1. Этиотропная терапия.

Антибиотик «стартовой» терапии: ципрофлоксацин 0,5 г 2 р/сут 14 дней. При абдоминальной форме: доксициклин 1-й день 0,2 г однократно, затем 0,1 г/сут в течение 14 дней или гентамицин 60-80 мг 3 р/день в/м, 10-14 дней. При смешанной форме цефтриаксон 1,0 г 2 р/день в/м или в/в, 10-14 дней.

2. Патогенетическая терапия.

Купирование абдоминальных болей: мебеверин 200 мг 2 р/сут (утром и вечером, до еды). Купирование артралгий: ибупрофен 0,2 г 3-4 р/день, после еды, 5 дней; фенилбутазон 150 мг 3-4 р/день, после еды, 5 дней.

Для профилактики дисбактериоза: бифидобактерии лонгум + энтеро-коккус фэциум по 1 капсуле 4 р/сут 5 дней; Примадофилус• 290 мг по 1 капсуле в день, от 10 дней до 1 мес.

Энтеросорбенты: лигнин гидролизный по 2 таблетки 3 р/сут 3-5 дней; полиметилсилоксана полигидрат 80 г/сут на 4 приема 3-5 дней.

АГП: лоратадин 10 мг/сут 10-20 дней; хлоропирамин 25 мг 2 р/день во время еды 10 дней; 30% раствор натрия тиосульфата по 10 мл внутривенно 5 дней.

Купирование интоксикационного синдрома: обильное питье минеральной воды, внутривенное введение 5% раствора декстрозы, 0,9% раствора натрия хлорида, калия хлорида + натрия ацетата + натрия хлорида, 1,5% раствора меглюмина натрия сукцината, инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты. Объем растворов зависит от тяжести состояния пациента и сопутствующих заболеваний и может составлять до 1,5-2,0 л в сутки под контролем диуреза.

Диспансеризация

Сроки выписки переболевших кишечным иерсиниозом определяются полным клиническим выздоровлением и нормализацией показателей крови, мочи, не ранее 10-го дня после исчезновения проявлений болезни.

Лист нетрудоспособности после генерализованных форм (и желтушной) дается на 5 дней, после прочих форм - на 1-3 дня с явкой в поликлинику. В условиях поликлиники лист нетрудоспособности может быть продлен до 10 дней, по показанию.

Диспансерное наблюдение осуществляется врачом КИЗ, а также участковым терапевтом в сроки от 3-4 мес до одного года с проведением исследований гемограммы, биохимических показателей крови и бактериологического исследования кала и мочи двукратно в течение первых 3 мес наблюдения. При этом следует иметь в виду возможные рецидивы (чаще на 21-й день после выписки), осложнения, затяжное течение болезни, которые являются показанием к повторной госпитализации больного.
В связи с многообразием клинических проявлений иерсиниоза, поражением различных жизненно важных органов и систем (ЖКТ, опорно-двигательного аппарата, сердечно-сосудистой системы), присутствием аллергических проявлений, аппендикулярного синдрома, синдрома Рейтера и т.д. возникает необходимость привлечения других специалистов в период диспансерного наблюдения за больными. В плане обследования должны быть использованы следующие лабораторные показатели: клинический анализ крови и мочи, определение билирубина, ХС, АСТ, АЛТ, общий белок и фракции, СРБ, ревмофакторы - АСЛО, РНГА с иерсини-озными и псевдотуберкулезными антигенами, посевы крови, кала и мочи повторно при подозрении на возможность рецидива.

Показанием к снятию с учета является полное клиническое выздоровление. Работники пищевых объектов, детских учреждений и лица, к ним приравненные, допускаются к работе на основании справок от врача о выздоровлении. Дополнительных бактериологических обследований не проводится. Больные с клинической картиной последствий иерсиниоза передаются под наблюдение и лечение врачам соответственного профиля.

Кампилобактериоз

Кампилобактериоз - острая зооантро-понозная инфекционная болезнь, вызываемая бактериями рода *Campylobacter,* с преимущественным поражением пище-

варительного тракта; протекает чаще всего в гастроинтестинальной форме, реже в генерализованной.

Эпидемиология

Кампилобактериоз широко распространен во всем мире, и его удельный вес среди ОКИ достаточно велик. Источник возбудителя - животные, больные люди, реконвалесценты и бактерионосители. Кампилобактер может присутствовать в кишечнике практически всех теплокровных животных и птиц. А также в открытых водоемах, контаминированных фекалиями животных и птиц. Заражение чаще всего происходит при употреблении в пищу инфицированного мяса и молока, реже - при уходе за домашними животными и употреблении воды из случайных источников водоснабжения. Кампилобак-териоз встречается во всех возрастных группах.

Патогенез

Существенную роль в развитии инфекционного процесса играют инфицирующая доза и состояние иммунитета макроорганизма. Кампилобактеры обладают тропизмом к эпителию толстой кишки и к лимфоидной ткани. В патогенезе кам-пилобактериоза выделяют следующие этапы проникновения бактерий в организм: адгезия, инвазия, бактериемия, токсемия и гематогенная диссеминация в органы и ткани. Для кампилобактери-озного колита характерно катарально-геморрагическое поражение СО.

Клиническая картина

Инкубационный период в среднем составляет 2-5 дней. Клиническая картина кампилобактериоза многообразна, что обусловлено разнообразием клинических форм от бессимптомного носительства до генерализованной инфекции. Наиболее часто кампилобактериоз протекает в виде

острого гастрита, гастроэнтерита, гастро-энтероколита и колита. При кампилобак-териозе выделяют различной степени выраженности интоксикационный синдром, гастроинтестинальный синдром, дегидра-тационный синдром, гепатомегалию. Начало заболевания характеризуется повышением температуры до 38-40 °С, слабостью, ознобами, головными и мышечными болями, артралгиями. Достаточно быстро присоединяются боли в животе различной локализации и интенсивности. Позже присоединяется диарея. Стул вначале носит каловый характер, потом быстро приобретает жидкую консистенцию. При колитической форме на 3-й день болезни испражнения становятся скудными, со слизью, появляются прожилки крови. Частота стула зависит от тяжести течения болезни и может быть от 10 до 30 р/сут. Длительность заболевания может составлять от 3 до 14 дней.

У пациентов с сопутствующей патологией (ЦП, СД, хроническая алкогольная интоксикация, воспалительные заболевания кишечника, туберкулез) кампилобактеры могут вызывать реактивные холецисто-панкреатиты, реактивные артриты, поражение мочевыводящих путей и даже менингит. Поэтому при отсутствии ответа на адекватную терапию таким пациентам рекомендовано бактериологическое исследование кала на кампилобактериоз.

Диагностика

Клинически установить диагноз кам-пилобактериоза очень трудно в связи со схожестью симптомов болезни с ПТИ, острыми шигеллезами и сальмонеллезами. Опорно-диагностическими признаками кампилобактериоза можно считать: острое начало заболевания с температуры и болей в животе, предшествующих диарее; примесь слизи и крови в испражнениях при отсутствии признаков дистального колита; стул не в виде «ректального плевка», а жидкий каловый; увеличение печени. Вероятность кампилобактериоза увеличивается при зарегистрированных случаях ОКИ у работников животноводческих и птицеводческих хозяйств. Но са-

мым надежным методом лабораторной верификации является бактериологический метод исследования или ПЦР с обнаружением ДНК бактерий рода *Campylobacter.* Серологический метод диагностики кам-пилобактериоза с использованием парных сывороток применяется при групповых вспышках.

Лечение

Госпитализация больных проводится по показаниям и общим критериям госпитализации пациентов с ОКИ. Пациентам в острый период назначается диета №4. Терапия больных кампилобактериозом ограничивается симптоматическими средствами. При тяжелом течении и генерализованных формах рекомендовано использовать доксициклин, ципрофлок-сацин 0,4 г 2 р/сут до 14 дней, макролиды, гентамицин.

Схема лечения больного кампилобак-териозом

1. Этиотропная терапия не используется при легком и среднетяжелом течении, так как заболевание склонно к спонтанному излечению.

Антибиотики назначаются при тяжелом течении, при развитии осложнений, у больных с отягощенным преморбидным фоном: азитромицин 0,5-1,0 г/сут, 7-10 дней; ципрофлоксацин 0,5 г 2 р/сут до 14 дней или ме-тронидазол 0,5 г 3 р/сут капельно до 14 дней или гентамицин 80 мг 2-3 р/сут в/м или в/в не менее 10 дней.
2. Патогенетическая терапия. Купирование абдоминальных болей: мебеверин 200 мг 2 р/сут (утром и вечером, до еды).

Для профилактики дисбактериоза: бифидобактерии лонгум + энтеро-коккус фэциум по 1 капсуле 4 р/сут 5 дней; Примадофилус 290 мг по 1 капсуле в день, от 10 дней до 1 мес.*

Энтеросорбенты: лигнин гидролизный по 2 таблетки 3 р/сут 3-5 дней; по-лиметилсилоксана полигидрат 80 г/сут на 4 приема 3-5 дней.

Купирование интоксикационного синдрома: обильное питье минеральной воды, внутривенное введение 5% раствора декстрозы, 0,9% раствора натрия хлорида, 1,5% раствора меглюмина натрия сукцината, инозина + меглюмина + метионина + никотинамида + янтарной кислоты. Объем растворов зависит от тяжести состояния пациента и сопутствующих заболеваний и может составлять до 1,5-2,0 л в сутки под контролем диуреза.

Регидратационная терапия: обильное дробное питье минеральной воды, декстрозы + калия хлорида + натрия хлорида + натрия цитрата (один порошок разводить в 1 л кипяченой воды), глюкосолана[р], оралита[р] до 1,5 л в сутки; внутривенное введение калия хлорида + натрия ацетата + натрия хлорида, калия хлорида + натрия гидрокарбоната + натрия хлорида под контролем АД и диуреза (см. сальмонеллез).

Диспансеризация

За реконвалесцентами устанавливается диспансерное наблюдение в течение месяца после выписки с оценкой общего состояния и термометрией.

Ротавирусная инфекция

Ротавирусная инфекция - острое инфекционное заболевание вирусной природы с фекально-оральным механизмом передачи возбудителя, характеризующееся симптомами общей интоксикации, кратковременной лихорадкой, гастроэнтеритом и дегидратацией.

Этиология и эпидемиология

Возбудителем ротавирусного гастроэнтерита является РНК-содержащий вирус семейства *Reoviridae* рода *Rotavirus.* Этот род включает большое количество вирусов, вызывающих заболевания у человека и животных.

Ротавирусные гастроэнтериты представляют собой не только педиатрическую проблему, так как значительное число этих заболеваний встречается также и среди взрослых. Ротавирусная инфекция является этиологическим фактором 25% случаев диареи путешественников. Механизм передачи фекально-ораль-ный. Пути передачи: контактно-бытовой, водный, алиментарный. Ротавирусная инфекция высококонтагиозна. Основной источник - больной человек и здоровые вирусоносители. В настоящее время для профилактики ротавирусной инфекции во многих странах мира зарегистрированы и используются две вакцины: RotaRix (Бельгия) и RotaTeq (США). Курс вакцинации состоит из двух прививок с соблюдением интервала между ними не менее 4 нед. Первая доза вводится детям начиная с 6-недельного возраста и не позже 24-й недели жизни.

Патогенез

Ротавирус проникает в эпителиальные клетки ворсинок тонкой кишки, что ведет к нарушению их способности синтезировать пищеварительные ферменты. В первую очередь страдает продукция ферментов, расщепляющих углеводы: лактазы, сахаразы и мальтазы. Это ведет к нарушению пищеварительной и всасывательной функции тонкой кишки, что является основной причиной диареи, которая и определяет основные клинические проявления болезни и тяжесть течения.

Клиническая картина

Инкубационный период составляет от 14 ч до 7 сут, в среднем 2-4 дня. Ро-тавирусный гастроэнтерит подразделяют по степени тяжести, которая зависит от степени обезвоживания организма. Ро-тавирусный гастроэнтерит средней степени тяжести начинается остро. Пациенты способны назвать час начала болезни.

Первыми симптомами болезни являются повторная рвота, диарея и температура. Позывы к дефекации носят императивный характер, сопровождаются урчанием и болью в животе. Испражнения обильные, водянистые, желтого цвета, с неприятным кислым запахом, пенистого вида. Частота стула - 10-15 раз. Рвота повторяется 3-4 раза и прекращается в течение 1-х суток. Пациенты часто жалуются на тошноту и тяжесть в эпигастральной области, снижение аппетита. Помимо симптомов поражения ЖКТ, для начальной фазы острого периода характерны симптомы интоксикации: сильная слабость, ГБ, субфебрильная температура до 3 дней. У части больных, преимущественно детей, развиваются катаральные явления: покашливание, насморк, отит. При осмотре ротоглотки отмечается гиперемия и зернистость мягкого нёба, нёбных дужек и язычка.
Тяжелая форма характеризуется очень бурным началом со значительными потерями жидкости, многократной рвотой, водянистым стулом и гемодинамическими нарушениями. Осложнениями ротавирус-ной инфекции являются дегидратацион-ный шок, острая сердечно-сосудистая недостаточность, почечная недостаточность, дисахаридазная недостаточность.

Диагностика

Диагноз ротавирусного гастроэнтерита ставят на основании клинического, эпидемиологического и лабораторного исследований. Диагноз подтверждается путем обнаружения ротавирусов в кале, специфических антигенов в биологических жидкостях или достоверным нарастанием титра специфических АТ в крови больных.

Лечение

Госпитализация больных с подозрением на ОКИ, вызванные ротавирусами, проводится по клиническим (тяжесть течения) и эпидемическим показаниям (проживание в общежитии, наличие в окружении работников пищевых предприятий, детей первого года жизни, детей, посещающих дошкольные детские учреждения, и т.д.). Необходимо соблюдать принцип раздельной госпитализации и принцип одномоментного заполнения палат.

На время острого периода назначается диета с ограничением количества углеводов, молока и молочных продуктов. Показано назначение пищеварительных ферментов (панкреатин, юниэнзим, Або-мин*, гемицеллюлоза + желчи компоненты + панкреатин). В разгар болезни можно назначать стандартные поливитамины. Патогенетическая терапия заключается в адекватной регидратации, то есть в восполнении потерь жидкости и электролитов в зависимости от степени обезвоживания. Поэтому перед началом регидратационной терапии необходимо правильно оценить степень дегидратации организма. Выделяют четыре степени обезвоживания: I - потеря жидкости в объеме 1-3%; II - потеря 4-6%; III - потеря 7-9%; IV - потеря жидкости в объеме 10% массы тела и более, что ведет к развитию гиповолемического шока. При обезвоживании I-II степени рекомендуется применять готовые наборы солей для пероральной регидратации (декстроза + калия хлорид + натрия хлорид + натрия цитрат, повидон). Помимо растворов, дают минеральную воду, чай, отвар ромашки, морс. Количество необходимой жидкости зависит от степени обезвоживания и контролируется клиническими данными.
При развитии у больного дегидратации III-IV степени для восстановления потерь жидкости и электролитов используется инфузионная терапия. Регидра-тационная терапия разделяется на два этапа: восстановление потерь жидкости и электролитов до обращения пациента, до терапии (первичная регидратация) и коррекция продолжающихся потерь в ходе терапии (компенсаторная регидратация). С этой целью внутривенно вводят полиионные растворы: калия хлорид + натрия гидрокарбонат + натрия хлорид, калия хлорид + натрия ацетат + натрия хлорид и др. Перед введением растворы обязательно подогревают до 37-38 °С. Больным с тяжелым течением ротавирусной инфекции должны постоянно проводиться мониторинг электролитов крови и ЭКГ. Эффективность регидратационной терапии определяется по улучшению самочувствия пациента, нормализации тургора кожи, восстановлению АД, нормализации пульса, прекращению рвоты и т.д.

Для связывания и выведения токсина из кишечника рекомендовано назначение энтеросорбентов раздельно от других препаратов.

Схема лечения больного ротавирусной инфекцией

1. Питание с ограничением углеводов

и увеличением количества белка. Ограничивается количество сахара, овощей и фруктов. Соль не ограничивается. Исключаются в острый период молоко и молочные продукты.

2. Патогенетическая терапия. Витаминотерапия: аскорбиновая кислота до 500 мг/сут, тиамин до 9 мг/сут, аскорбиновая кислота + рутозид по 2 таблетки 3 раза, 5 дней.

Купирование болей в животе:

дротаверин 40 мг по 1 таблетке 2- 3 р/день, 3-5 дней; мебеверин 200 мг по 1 капсуле 2 р/день до еды, 3- 5 дней. Противорвотные средства: домперидон 10 мг по 1 таблетке 3 раза за 30 мин до еды, 3-5 дней; метоклопрамид 5 мг 2 мл в/м 1 р/день в/м, 2-3 дня. Энтеросорбенты: смектит диоктаэдрический (суспензия 3 г) до 3 пакетиков в сутки, в течение 2-3 дней. Энтерол 250 мг по 2 капсулы 2 раза, в день*

5-7 дней. Ферментотерапия: панкреатин 30 ЕД по 2 таблетки 3 раза во время еды в течение 2-5 дней; или юниэнзим по 1 таблетке 2 р/день после еды в течение 5 дней.

Регидратационная терапия в зависимости от степени обезвоживания: обильное дробное питье минеральной воды, Гастролита♠¤, повидона, декстрозы + калия хлорида + натрия хлорида + натрия цитрата (один порошок разводить в 1 л кипяченой воды), глюкосолана[р], оралита[р] до 1,5 л в сутки; внутривенное введение калия хлорида + натрия ацетата + натрия хлорида, калия хлорида + натрия гидрокарбоната + натрия хлорида под контролем АД и диуреза. При наличии обезвоживания I-II степени проводится пероральная регидратация. При обезвоживании III-TV степени проводится парентеральная регидратация в два этапа (см. «Сальмонеллез»).

Литература

1. Инфекционные болезни. Курс лекций под редакцией В.И. Лучшева, С.Н. Жарова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2014. С. 236-241.

2. Инфекционные болезни: национальное руководство / Под ред. Н.Д. Ющука, Ю.Я. Венгерова. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 1104 с.

3. Инфекционные болезни: синдромальная диагностика / Под ред. Н.Д. Ющука, Е.А. Климовой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2017. 176 с.

4. Сергиев В.П., Ющук Н.Д., Венгеров Ю.Я., Завойкин В.Д. Тропические болезни: Руководство для врачей. М.: БИНОМ, 2015. 640 с.

Глава 13. Туберкулез

КларитромицинАзитромицин

Комбинированные противотуберкулезные лекарственные средства

Изониазид + рифампицинИзониазид + пиразинамидИзониазид + этамбутолИзониазид + пиразинамид + рифампицин

Изониазид + пиразинамид + рифампицин + этамбутол

Туберкулез - это хроническое инфекционное специфическое гранулематозное заболевание, вызываемое возбудителями вида *M. tuberculosis,* которое характеризуется развитием во всех органах и системах специфических воспалительных гранулем и полиморфизмом клинических проявлений.

Диагноз туберкулеза устанавливается на основании результатов комплексного обследования в условиях специализированного противотуберкулезного учреждения врачом-фтизиатром. Комплексное обследование включает:

■ жалобы пациента;

■ сбор анамнеза жизни и настоящего заболевания;

■ объективное обследование;

■ лабораторное исследование: анализ крови клинический и биохимический, общий анализ мочи, не менее чем двукратное исследование диагностического материала с целью обнаружения возбудителя заболевания - МБТ [в том числе, микроскопия (прямая световая или люминес-центная/LED), посевы на стандартные (плотные и жидкие) питательные среды с последующим определением чувствительности возбудителя к основным и резервным противотуберкулезным препаратам, молекулярно-генетиче-ские методы, которые позволяют обнаружить ДНК микобактерий и определить чувствительность/устойчивость возбудителя к основным и резервным противотуберкулезным препаратам];

■ лучевые методы исследования, в том числе обзорная рентгенография, КТ, ядерно-магнитно-резонансная томография, метод томосинтеза, рентгеноскопия, контрастные методы лучевого исследования;

■ иммунодиагностика, в том числе туберкулинодиаг-ностика, тесты IGRA (кожная проба с аллергеном туберкулезным рекомбинантным, T-SPOT-тест, квантифероновый тест), ИФА;

■ инструментальная диагностика;

■ ультразвуковая диагностика;

■ функциональная диагностика;

■ морфологические исследования. Клинический диагноз больного туберкулезом

устанавливается на основании действующей клинической классификации туберкулеза, основанной на клинических, рентгенологических синдромах, оценке распространенности (локализации) поражения, характеристик (фаз) туберкулезного процесса, сведений о бактериовыделении, осложнениях и остаточных изменениях, а также на основании МКБ-10.

С учетом локализации специфического процесса выделяют: туберкулез органов дыхания, туберкулез других органов и систем (внелегочных локализаций), туберкулез множественных локализаций (генерализованный туберкулез), туберкулез неуточненной локализации [латентная туберкулезная инфекция (ЛТИ)].

С учетом особенностей бактериовы-деления выделяют: туберкулез без бактериовыделения (МБТ-) и туберкулез с бактериовыделением (МБТ+), в том числе с лекарственной чувствительностью/ устойчивостью возбудителя.

Основные принципы лечения туберкулеза:

■ раннее назначение лечения;

■ этапность (интенсивная фаза, фаза продолжения);

■ преемственность (стационар, санаторий, амбулаторное лечение);

■ непрерывность;

■ длительность;

■ контролируемый прием препаратов;

■ стандартные дозы препаратов;

■ комплексность;

■ комбинированная химиотерапия;

■ индивидуальность.

Задачи химиотерапии туберкулеза:

■ подавление размножения МБТ и предупреждение дальнейшего развития (прогрессирования) заболевания;
■ стойкое абациллирование больного туберкулезом и предупреждение распространения инфекции;

■ достижение полного выздоровления и предупреждение рецидива заболевания.

Помимо бактериологических критериев (стойкая негативация мокроты), важны динамика ликвидации клинических симптомов заболевания, характер остаточных изменений в легочной ткани при рентгенологическом исследовании, восстановление функционального состояния организма больного и возможности социальной реабилитации пациента.

В России для лечения больных туберкулезом применяются стандартные и индивидуализированные режимы химиотерапии. Химиотерапия является основным компонентом лечения туберкулеза и заключается в длительном применении оптимальной комбинации лекарственных препаратов, подавляющих размножение МБТ (бактериостатический эффект) или уничтожающих их в организме пациента (бактерицидный эффект).

В соответствии с действующей классификацией противотуберкулезных препаратов выделяют:

■ препараты первой линии (основные, жизненно необходимые): изониазид, изоникотиноилгидразин железа сульфат, рифампицин, рифабутин, пирази-намид, этамбутол, стрептомицин;

■ препараты второй линии (резервные): амикацин, канамицин, капреомицин, этионамид, протионамид, аминосалициловая кислота, циклосерин, теризидон, левофлоксацин, моксифлоксацин, бедаквилин;

■ препараты третьей линии (альтернативные - другие противотуберкулезные и антибактериальные препараты, рекомендованные для лечения туберкулеза): линезолид, амоксициллин + клавулановая кислота, имипенем + циластатин, меропенем, тиоуреидоимино-метилпиридиния перхлорат,

кларитромицин, азитромицин. Целесообразным является выделение туберкулеза с лекарственной чувствительностью возбудителя и с лекарственной устойчивостью возбудителя в связи с особенностями и различиями течения, исхода, прогноза заболевания, а также выбора режима химиотерапии.

Туберкулез органов дыхания и внелегочных локализаций с лекарственной чувствительностью возбудителя

Лекарственная чувствительность - чувствительность МБТ ко всем без исключения противотуберкулезным препаратам.

Для определения лекарственной чувствительности возбудителя используются фенотипические (культивирование МБТ в присутствии противотуберкулезных препаратов) и генотипические методы (выявление специфических мутаций, связанных с резистентностью к определенным противотуберкулезным препаратам, которые применяются перед началом лечения).

В лечении больных туберкулезом с лекарственной чувствительностью возбудителя или при отсутствии соответствующих данных в сочетании с низким риском лекарственной устойчивости возбудителя применяются в основном противотуберкулезные препараты первой линии (основные, жизненно необходимые).

Режим химиотерапии - это комбинация противотуберкулезных и антибактериальных препаратов, длительность и кратность их приема, сроки и содержание контрольных исследований, а также организационная форма проведения лечения (табл. 13.1).

Первый (I) режим химиотерапии назначают всем больным туберкулезом с бактериовыделением, подтвержденным микроскопией и (или) посевом на плотные и жидкие питательные среды при установленной чувствительности возбудителя к изониазиду и рифампицину, а также всем впервые выявленным больным до получения результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя, кроме заболевших из достоверного контакта с больным туберкулезом с множественной лекарственной устойчивостью (МЛУ) возбудителя; всем больным с рецидивом туберкулеза и другими случаями повторного лечения до получения результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя, если во время предыдущего курса лечения чувствительность возбудителя к изониазиду и рифампицину была сохранена или не определялась, а риск МЛУ возбудителя отсутствовал; всем больным туберкулезом с установленной молекулярно-генетическими методами лекарственной чувствительностью возбудителя к изониазиду и рифампицину (или только к рифампицину при неизвестной чувствительности к изониази-ду) до получения результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя культуральным методом на плотных или жидких питательных средах.

Пациенты с лекарственной чувствительностью возбудителя должны получать 6-месячный курс химиотерапии, в том числе: интенсивная фаза - не менее 2 мес, фаза продолжения - как минимум 4 мес. В фазе интенсивной терапии назначают 4 противотуберкулезных препарата первой линии (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол). За этот срок пациент должен принять 60 суточных доз комбинации из 4 препаратов (для больных с впервые выявленным туберкулезом) или 90 суточных доз (для пациентов из групп «после прерывания курса химиотерапии», «рецидив туберкулеза» и «прочие случаи повторного лечения»). При отсутствии бактериовыделения, подтвержденного результатами микроскопических исследований, и положительной клинико-рентгенологической динамике после приема 60 или 90 суточных доз переходят к фазе продолжения химиотерапии. Решением врачебной комиссии фаза интенсивной терапии может быть продлена до приема 90, 120 и 150 суточных доз по показаниям. В

фазе продолжения терапии по I режиму химиотерапии назначаются изони-азид и рифампицин (впервые выявленным больным с ограниченными формами туберкулеза и положительной рентгенологической динамикой) или изониазид, рифампицин и этамбутол или пиразина-мид (впервые выявленным больным с распространенными формами туберкулеза и/или замедленной рентгенологической динамикой, а также пациентам, ранее получавшим лечение). Длительность фазы продолжения составляет 4 мес (не менее 120 суточных доз) у впервые выявленных больных туберкулезом или 5 мес (не менее 150 суточных доз) у пациентов из групп «после прерывания курса химиотерапии», «рецидив туберкулеза» и «прочие случаи повторного лечения».

Таблица 13.1. Фазы курса химиотерапии

Режим	Фазы курса химиотерапии	
	Интенсивная	Фаза продолжения
I	2-3 H R Z E [S]	4*H R/4*H R E 5**H R E
III	2-3 H R Z E	4*H R 5**H R E

Примечания. * При туберкулезе органов дыхания для впервые выявленных больных. ** При туберкулезе органов дыхания для случаев после прерванного лечения, рецидива или категории «прочие случаи повторного лечения» (за исключением после неудачи). *Сокращения:* H - изониазид; R - рифампицин; Z - пиразинамид; E - этамбу-тол; S - стрептомицин.

Третий (III) режим химиотерапии назначают больным туберкулезом (впервые выявленным и с рецидивом туберкулеза и другими случаями повторного лечения) без бактериовыделения, подтвержденного микроскопией и посевом на плотные и жидкие питательные среды, при отсутствии риска МЛУ возбудителя.

В фазе интенсивной терапии назначают 4 препарата первой линии (изониазид, рифампицин, пиразинамид, этамбутол). Продолжительность фазы интенсивной терапии составляет 2 мес (60 суточных доз для больных с впервые выявленным туберкулезом) или 3 мес (90 суточных доз для пациентов из групп «после прерывания курса химиотерапии», «рецидив туберкулеза» и «прочие случаи повторного лечения») (табл. 13.1). Решением врачебной комиссии фаза интенсивной терапии может быть продлена до получения результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя впервые выявленным больным туберкулезом при положительных результатах микроскопических исследований после приема 60 суточных доз противотуберкулезных препаратов. В фазе продолжения терапии назначаются изониазид и рифампи-цин (впервые выявленным больным) или изониазид, рифампицин и этамбутол (для пациентов из групп «после прерывания курса химиотерапии», «рецидив туберкулеза» и «прочие случаи повторного лечения»).

Туберкулез органов дыхания и внелегочных локализаций с лекарственной устойчивостью возбудителя

Лекарственная устойчивость - резистентность МБТ к любому(ым) противотуберкулезному(ым) препарату(ам).

Монорезистентность - устойчивость МБТ только к одному противотуберкулезному препарату.

Полирезистентность - устойчивость МБТ к двум противотуберкулезным препаратам и более, но не сочетанию изониазида и рифампицина.

Устойчивость к рифампицину - устойчивость МБТ к рифампицину независимо от устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам, определенная любым методом тестирования лекарственной чувствительности.

МЛУ - устойчивость МБТ к сочетанию изониазида и рифампицина независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам.

Предширокая лекарственная устойчивость (предШЛУ) - устойчивость МБТ к изониазиду и рифампицину в сочетании с устойчивостью к фторхинолону или ами-ногликозиду/полипептиду (канамицин, и/или амикацин, и/или капреомицин) независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам.

Широкая лекарственная устойчивость (ШЛУ) - устойчивость МБТ к изониази-ду, рифампицину, фторхинолону и ами-ногликозиду/полипептиду (канамицину, и/или амикацину, и/или капреомицину) одновременно независимо от наличия устойчивости к другим противотуберкулезным препаратам.

Второй (II) режим химиотерапии назначают больным туберкулезом при установленной молекулярно-генетиче-скими и/или культуральными методами устойчивости возбудителя к изониазиду или изониазиду в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами, но чувствительностью к рифампицину, подтвержденной результатами культурального исследования или двукратными результатами молекулярно-генетических методов. В фазе интенсивной терапии при устойчивости возбудителя к изониазиду по данным молекулярно-генетических методов или к изониазиду и стрептомицину и чувствительности МБТ к остальным препаратам первой и второй линии назначают режим химиотерапии из 5 противотуберкулезных препаратов: рифампицин, пиразинамид, этамбутол, фторхинолон (левофлоксацин, или моксифлоксацин, или спарфлоксацин) и аминогликозид (канамицин или амикацин) или полипептид (капреомицин). При устойчивости возбудителя к изониазиду и этамбутолу (или изониазиду, этамбутолу и стрептомицину) и чувствительности МБТ к остальным препаратам первой и второй линии назначают режим химиотерапии из 5 противотуберкулезных препаратов: рифампицин, пи-разинамид, фторхинолон, аминогликозид (канамицин или амикацин) или полипептид (капреомицин), протионамид. Продолжительность фазы интенсивной терапии составляет 3 мес (не менее 90 суточных доз). Решением врачебной комиссии фаза интенсивной терапии может быть продлена до 120, 150 суточных доз по показаниям. Длительность фазы продолжения составляет 6 мес (не менее 180 суточных доз). При устойчивости возбудителя к изониазиду и одному или более препаратам второй линии (фторхинолону, аминогликозиду/ капреомицину, протионамиду) препараты, к которым имеется резистентность микобактерий, не назначаются, а режим формируется в интенсивной фазе лечения как минимум из 4, а в фазе продолжения - как минимум из 3 препаратов, к которым чувствительность возбудителя сохранена. В режим могут быть включены дополнительные противотуберкулезные препараты второй линии по решению консилиума экспертов. Длительность лечения пациентов с распространенным процессом может быть увеличена до 12 мес по решению врачебной комиссии.

Четвертый (IV) режим химиотерапии может быть стандартным и индивидуализированным.

Стандартный четвертый (IV) режим химиотерапии назначается больным туберкулезом с установленной устойчивостью возбудителя только к рифампицину или к изониазиду и рифампицину при неизвестной чувствительности МБТ к другим противотуберкулезным лекарственным препаратам, а также больным с риском МЛУ возбудителя. В фазе интенсивной терапии назначают 6 препаратов: капре-омицин, левофлоксацин, или моксифлоксацин, или спарфлоксацин, пиразинамид, циклосерин или теризидон, протионамид или этио намид, аминосалициловую кислоту. При устойчивости возбудителя туберкулеза к канамицину у больных с МЛУ МБТ в субъекте Российской Федерации ниже 10% в фазе интенсивной терапии вместо капреомицина больным

назначается канамицин или амикацин. При получении результатов определения лекарственной чувствительности возбудителя к противотуберкулезным лекарственным препаратам первой и второй линий на жидких или плотных питательных средах больному назначается IV индивидуализированный режим химиотерапии. Длительность фазы интенсивной фазы терапии составляет 8 мес, а при ограниченных процессах без бактериовыделения - не менее 3 мес. В фазе продолжения терапии по IV стандартному режиму химиотерапии назначают четыре препарата с обязательным назначением левофлоксацина, или моксифлоксацина, или спарфлоксацина, пиразинамида и двух других препаратов второй линии. Длительность фазы продолжения терапии составляет не менее 12 мес.

Стандартный IV режим может быть назначен до получения результата тестирования на лекарственную чувствительность следующим группам пациентов с риском МЛУ МБТ, в том числе без бак-териовыделения:

■ заболевшим из достоверного контакта с пациентом, страдающим МЛУ МБТ (МЛУ МБТ у вероятного источника заражения должно быть документировано);
■ пациентам, ранее получавшим два неэффективных курса химиотерапии туберкулеза и более;

■ пациентам с рецидивом туберкулеза и в других случаях повторного лечения, если ранее у пациента была выявлена устойчивость к одному из основных препаратов - изониазиду или рифам-пицину;

■ при отрицательной клинико-рентгено-логической динамике процесса после приема 90 суточных доз, а также сохранении или появлении бактериовы-деления после приема 60 суточных доз контролируемого лечения по I, II, III стандартным режимам и без данных тестирования на лекарственную чувствительность в случае выполнения следующих условий:

- лечение проводилось под строгим контролем;

- отсутствуют другие причины неэффективности лечения: сопутствующие заболевания, побочные действия на прием противотуберкулезных и других препаратов и др.;

- обеспечена приверженность пациента к лечению;

- пациентам с туберкулезом и ВИЧ-инфекцией при отрицательной клинико-рентгенологической динамике контролируемого лечения по I, II или III стандартным режимам без данных тестирования на лекарственную чувствительность вне зависимости от количества принятых доз.

Индивидуализированный четвертый (IV) режим химиотерапии назначается при известных данных культурального или молекулярно-генетического определения чувствительности/устойчивости МБТ к препаратам первой линии (изони-азид, рифампицин, этамбутол) и препаратам второй линии (канамицин/амикацин, офлоксацин). IV режим химиотерапии назначается пациентам с МЛУ МБТ и чувствительностью к фторхинолонам (МЛУ с чувствительностью к аминогликозидам, полипептиду и фторхинолонам, а также пред-ШЛУ с дополнительной устойчивостью МБТ к аминогликозидам и/или полипептиду). Индивидуализированный IV режим химиотерапии должен состоять как минимум из 5 эффективных препаратов и подразумевает подбор лекарственных препаратов на основании результатов качественных исследований лекарственной чувствительности штаммов МБТ, выделенных от больных, и анамнеза заболевания.

Интенсивная фаза лечения больных МЛУ МБТ должна включать как минимум 4 эффективных противотуберкулезных препарата второй линии и пиразинамид. Препарат считается эффективным с наибольшей вероятностью, если:

■ МБТ чувствительны к этому препарату по данным тестирования на лекарственную чувствительность (для аминоглико-зидов, полипептида и фторхинолонов);

■ МБТ чувствительны к препаратам с высокой перекрестной резистентностью;

■ препарат не был частью неэффективного режима у больного;

■ препарат не был частью неадекватного режима химиотерапии в период ожидания результата тестирования на лекарственную чувствительность (для культуральных методов тестирования на лекарственную чувствительность);

■ МБТ источника инфекции чувствительны к этому препарату (по тестированию на лекарственную чувствительность источника инфекции, если он установлен);

■ МБТ больных с подобным анамнезом заболевания обычно чувствительны к этому препарату (по данным популяционных исследований и при сомнительном результате определения лекарственной чувствительности).

Если действенность препарата второй линии сомнительна на основании данных анамнеза при отсутствии результатов тестирования на лекарственную чувствительность, то этот препарат нельзя считать одним из четырех наиболее эффективных. В лечении пациентов с МЛУ возбудителя должны использоваться последние генерации фторхинолонов. Наиболее эффективный режим для пациента с МЛУ МТБ и чувствительностью к офлоксацину включает не менее 5 препаратов с обязательным включением аминогликозида/полипептида, левоф-локсацина/моксифлоксацина, пиразина-мида и других препаратов с сохраненной чувствительностью возбудителя. Общая длительность химиотерапии МЛУ МБТ - 18-24 мес.

Пятый (V) режим химиотерапии назначается пациентам с МЛУ МБТ и устойчивостью к фторхинолонам (ШЛУ МБТ и пред-ШЛУ с дополнительной устойчивостью МБТ к фторхинолонам).

V режим химиотерапии подразумевает подбор лекарственных препаратов на основании результатов качественных исследований лекарственной чувствительности штаммов МБТ, выделенных от больных, и анамнеза заболевания. V режим химиотерапии является индивидуализированным. В лечении пациентов с ШЛУ возбудителя должны использоваться последние генерации фторхинолонов.

Наиболее эффективный режим для пациента с пред-ШЛУ МБТ с устойчивостью МБТ к фторхинолонам и ШЛУ МБТ включает не менее 6 препаратов с обязательным включением моксиф-локсацина/левофлоксацина в дозе 1,0, бедаквилина и линезолида. В режиме с бедаквилином применяется левофлок-сацин в дозе 1,0. По завершении курса бедаквилина в составе режима химиотерапии левофлоксацин может быть заменен на моксифлоксацин. В интенсивной фазе V режим состоит минимум из 6 препаратов: левофлоксацин 1,0 или моксифлок-сацин; циклосерин или теризидон; бедак-вилин применяется в течение 6 мес (при невозможности составить адекватный режим химиотерапии как минимум из 5 препаратов с сохраненной чувствительностью по решению врачебной комиссии продолжительность лечения бедаквили-ном может быть увеличена при условии информированного согласия пациента; не допускается добавление бедаквилина к неэффективному режиму химиотерапии или при сохранении чувствительности к двум и менее противотуберкулезным препаратам; бедаквилин рекомендуется применять с левофлоксацином в связи с доказанной безопасностью их совместного

применения); линезолид; капреомицин при сохранении чувствительности возбудителя к нему; пирази-намид назначается при подтвержденной или предполагаемой чувствительности возбудителя; этамбутол назначается при подтвержденной чувствительности возбудителя; протионамид (этионамид) назначается при подтвержденной или предполагаемой чувствительности возбудителя; аминосалициловая кислота назначается, если не сформирован режим из 6 вышеуказанных препаратов; тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат назначается, если не сформирован режим из 6 вышеуказанных препаратов, меропенем/имипенем + циластатин совместно с амоксициллина клавулановой кислотой (из расчета 125 мг кислоты каждые 8-12 ч) назначаются, если не сформирован режим из 6 вышеуказанных препаратов. В фазу продолжения применяют 4-5 противотуберкулезных препаратов с обязательным включением моксифлок-сацина или левофлоксацина 1,0, линезо-лида и других препаратов с сохраненной лекарственной чувствительностью возбудителя. Длительность интенсивной фазы при ШЛУ МБТ - 8 мес или более до получения четырех отрицательных результатов посева на жидких и/или плотных средах. Общая длительность лечения пациентов ШЛУ МБТ не менее 24 мес.

Пациенты должны принимать все препараты (всю суточную дозу), включенные в режим химиотерапии, под непосредственным контролем медицинского персонала в течение всего курса лечения. Прием препаратов по IV и V режимам осуществляется ежедневно 7 дней в неделю в интенсивной фазе и 6 дней в неделю в фазе продолжения (табл. 13.2, 13.3).

Патогенетическое лечение больных туберкулезом

Патогенетическая терапия больных туберкулезом является одним из компонентов комплексного лечения и направлена на повышение его эффективности за счет применения средств (методов), воздействующих не на возбудителя заболевания (МБТ), а на состояние различных систем организма больного туберкуле-

Таблица 13.2. Фазы курса химиотерапии

Режим	Фазы курса химиотерапии	
	интенсивная	фаза продолжения
II	3 Km /Am [Cm] R Z Fq [E] [Pto/Eto]	6 R Z Fq [E] [Pto/Eto]
IV	8Cm Lfx Z Cs/Trd Pto/Eto PAS [Km/Am] [E] [Mfx Sfx] [Bq]* [Tpp]	12-18 Lfx Z Cs/Trd Pto/Eto PAS [E] [Mfx Sfx] [Tpp]
V	8Cm Mfx [Lfx]**Z Cs/Trd PAS Bq* Lzd [E] [Pto/Eto] [Tpp] [Amx Imp Mp]	12-18 Mfx [Lfx]** Z Cs/Trd PAS [Lzd] [E] [Pto/Eto] [Tpp] [Amx Imp Mp Tpp]

Сокращения: Z - пиразинамид; E - этамбутол; Km - канамицин; Am - амикацин; Pto - протионамид; Eto - этионамид; Cm - капреомицин; Lfx - левофлоксацин; Mfx - моксифлоксацин; Cs - циклосерин; Trd - теризидон; PAS - аминосалициловая кислота; Lzd- линезолид; Bq - бедаквилин; Amx - амоксициллин с клавулановой кислотой; Imp - имипенем с циластатином; Mp - меропенем; Tpp - тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат. * Bq назначается на 6 мес.
** Левофлоксацин назначается в дозе 1,0.

Таблица 13.3. Суточные дозы противотуберкулезных препаратов для взрослых

Препарат	Суточные дозы препаратов для взрослых (при ежедневном приеме) в зависимости от массы тела		
	33-50 кг	51-70 кг	Более 70 кг (также максимальная доза)
Изониазид	300 мг	300-600 мг	600 мг
Рифампицин	450 мг	450-600 мг	600 мг
Пиразинамид	800-1200 мг	1200-1600 мг	1600-2000 мг
Этамбутол	600-1000 мг	1000-1200 мг	1200 мг
Стрептомицин	500-750 мг	1000 мг	1000 мг

Канамицин	500-750 мг	1000 мг	1000 мг
Амикацин	500-750 мг	1000 мг	1000 мг
Левофлоксацин	500-750 мг	750 мг	1000 мг
Моксифлоксацин	400 мг	400 мг	400 мг
Спарфлоксацин	200 мг	200 мг	200 мг
Протионамид, этионамид	500 мг	750 мг	750-1000 мг
Циклосерин	500 мг	500-750 мг	750-1000 мг
Теризидон	600 мг	600-900 мг	900 мг
Бедаквилин	400 мг ежедневно в первые 2 нед, затем 200 мг 3 раза в неделю		
Капреомицин	500-750 мг	1000 мг	1000 мг
Аминосалициловая кислота	8 г	8 г	8-12 г
Линезолид	600 мг	600 мг	600-1200 мг
Амоксициллин + клавулано-вая кислота	3000 мг	3000 мг	3000 мг
Имипенем + циластатин	1000 мг каждые 12 ч	1000 мг каждые 12 ч	1000 мг каждые 12 ч
Меропенем	1000 мг каждые 8 ч	1000 мг каждые 8 ч	1000 мг каждые 8 ч
Тиоуреидоиминометилпи-ридиния перхлорат	400-600 мг	600-800 мг	800-1200 мг

зом. Обязательным условием назначения любого метода патогенетической терапии является применение его на фоне проводимой специфической химиотерапии. В зависимости от того, на каком этапе лечения больного туберкулезом назначается патогенетическая терапия, она может воздействовать на процессы прогрессирования с целью коррекции нарушений, которые были вызваны прогрессированием специфического процесса, или на процессы заживления для восстановления структур организма, которые были утрачены в результате патологического процесса (репаративная регенерация). Выбор средства (метода) патогенетической терапии должен быть обоснованным с учетом механизмов патогенеза туберкулеза, применения диагностических методов для оценки имеющихся соответствующих нарушений, возможного взаимодействия с другими ЛС (методами), прогноза клинической и фармакоэкономической эффективности. Для выявления и оценки имеющихся нарушений могут применяться клинические, лучевые, функциональные, иммунологические, лабораторные (в том числе биохимические), инструментальные, морфологические методы, опрос и тестирование.

Коррекция синдрома системного воспалительного ответа, подавление выраженных воспалительных реакций.

Методы оценки: клинические, лучевые, лабораторные исследования, в том числе биохимические: показатели эндогенной интоксикации (концентрация МСМ, уровень альбумина), плазменная концентрация NO, РОФ (СРБ, α_1-антитрипсин, гаптоглобин, фибриноген, ферритин), сывороточное железо, общая железосвязывающая способность сыворотки.

Методы коррекции: противовоспалительные средства (ГК и НПВП), антикининовые препараты, дезинтоксикаци-онная терапия (в том числе экстракорпоральные методы).

Нормализация сурфактантной системы легких.

Методы оценки: бронхоскопическое исследование с проведением бронхоальвеолярного лаважа, морфологическое изучение бронхоальвеолярного смыва, исследование функции внешнего дыхания (спирография, пневмотахография, определение газов крови), исследование мукоцилиарного клиренса.

Методы коррекции: ингаляционное (с помощью небулайзера) введение препаратов сурфактанта по схеме (25 мг Сурфактанта-БЛ* на 1 прием в течение 8 нед, суммарная доза Сурфактанта-

БЛ ♠ - 700 мг на курс, первые 2 нед - 5 ингаляций в неделю, следующие 6 нед - по 3 раза в неделю).

Коррекция вторичных иммунодефи-цитных состояний.

Методы оценки: клинические, лабораторные, включая иммунологические методы исследования с оценкой параметров гуморального и клеточного иммунитета, определение индивидуальной чувствительности к иммунным препаратам.

Методы коррекции: иммунные препараты, в том числе микробного, растительного, грибкового, животного происхождения, синтетические, полусинтетические; по основным фармакодинамическим эффектам - преимущественно воздействующие на неспецифические факторы защиты, В- и Т-лимфоциты, моноциты/макрофаги, цитотоксические клетки, в том числе препараты интерферона, индукторы интерферона, тимические гормоны, иммуно-регуляторные пептиды.
Коррекция адаптационных реакций.

Методы оценки: шкала реакций на события, кардиоинтервалография, анкета для изучения вегетативных нарушений, оценка адаптационных реакций по лейко-граммам и определение типа реактивности организма, оценка продукции эндогенного кортизола.

Методы коррекции: адаптогены растительного, животного происхождения, ноотропы, иммуномодуляторы, биологически активные добавки, физиотерапия, двигательный режим, лимфотропная терапия.

Нормализация обменных процессов, в том числе процессов фиброзообразования, обмена коллагена, антиоксидантной системы защиты организма.

Методы оценки: биохимические исследования (показатели обмена коллагеновых белков в плазме крови, белково- и пептидно-связанный оксипролин, гексуроновые кислоты, матриксные металлопротеиназы, гликозаминогликаны), определение уровня глюкокортикоидных, минералокортикоидных гормонов, малонового диальдегида, показателя перекисного гемолиза эритроцитов, соматотропного гормона, серотонина.

Методы коррекции: препараты гиалуронидазы, антиоксиданты (натрия тиосульфат, α-токоферол по схеме), озонотерапия.

Усиление вялотекущих воспалительных реакций.

Методы оценки: клинические, лучевые, лабораторные, в том числе биохимические исследования.

Методы коррекции: иммуностимуляторы, физиотерапевтические методы.

С целью предотвращения и купирования побочных действий, возникающих при химиотерапии туберкулеза, по показаниям применяются следующие группы препаратов:

- гепатопротекторные;
- витамины группы В;
- препараты калия;
- антигистаминные;
- бронходилататоры;
- НПВП;
- ГК;
- тиреозамещающие гормоны;

■ противосудорожные;

■ противорвотные;

■ пробиотические;

■ H_2-блокаторы, ингибиторы протонного насоса, антацидные;

■ антидепрессантные, седативные, нейролептические, анксиолитические. Хирургическое лечение является компонентом комплексного лечения туберкулеза. Вопрос о возможности и сроках проведения хирургического вмешательства решается врачебной комиссией с участием хирурга, фтизиатра и анестезиолога до начала химиотерапии и в период химиотерапии.

Лечение туберкулеза в особых ситуациях

Сахарный диабет. Требуются тесный контакт с эндокринологом и строгий контроль за компенсацией нарушений углеводного обмена. Нежелателен прием этионамида или протионамида. При необходимости присутствия протиона-мида в режиме химиотерапии необходим более тщательный контроль уровня глюкозы крови, в том числе в 3.00 в связи с усилением гипогликемического эффекта антидиабетических препаратов, особенно в ночное время. Рифампицин и изониазид способствуют гипергликемии, необходим тщательный подбор инсулинотерапии. Кроме того, необходим более частый контроль уровня креатинина и калия (еженедельно в первый месяц химиотерапии и затем - ежемесячно). При назначении I и III режимов химиотерапии и наличии противопоказаний к назначению этамбу-тола он отменяется, а длительность лечения увеличивается на 3 мес и более. При распространенном процессе по решению врачебной комиссии в режим химиотерапии может быть включен инъекционный препарат при сохранении чувствительности к изониазиду и рифампицину.

Беременность не является противопоказанием для лечения активного туберкулеза. Лечение начинают после сопоставления предполагаемой пользы для матери и потенциального риска для плода не ранее II триместра беременности. При лечении лекарственно чувствительного туберкулеза у беременной женщины из режима исключаются пиразинамид и стрептомицин. При необходимости применения препаратов резерва лечение начинают во II триместре беременности или же ранее в случае тяжелого состояния пациентки. Решение о задержке начала терапии принимается врачебной комиссией на основании анализа факторов возможного риска и преимуществ и оценки тяжести процесса. Если принимается решение о проведении химиотерапии, то назначают три или четыре пероральных препарата. После родов режим усиливается назначением инъекционных и других препаратов. При беременности нельзя назначать этионамид, пиразинамид, стрептомицин, канамицин, амикацин, ка-преомицин, препараты фторхинолонового ряда.

Ведение беременности у женщин, больных туберкулезом органов дыхания.

1. Беременные с установленным диагнозом туберкулеза органов дыхания должны состоять на диспансерном учете в женской консультации по месту жительства под наблюдением участкового акушера-гинеколога. Одновременно женщина состоит на диспансерном учете в противотуберкулезном диспансере под наблюдением участкового фтизиатра.

2. Тактика ведения беременности обсуждается акушером-гинекологом совместно с фтизиатром. При возникновении акушерских осложнений во время беременности лечение больных туберкулезом не отличается от стандартов, принятых в акушерстве. При необходимости беременную следует направлять для лечения в отделение патологии беременности при специализированных родильных домах или в обсервационное отделение родильного дома общего профиля.

3. Госпитализация женщин с остаточными изменениями из очага туберкулезной инфекции, из группы риска в палату патологии беременности осуществляется за 2 нед до родов.

4. Госпитализация беременных с активным туберкулезом легких осуществляется в различные сроки беременности в связи с необходимостью проведения противотуберкулезного лечения (от 2 мес и более до излечения от туберкулеза).

Грудное вскармливание. При лечении активного туберкулеза у кормящей матери ребенка переводят на искусственное вскармливание.

Почечная недостаточность. В зависимости от уровня КК у больных снижают дозировки препаратов и/или увеличивают интервал между их приемом.

Печеночная недостаточность. Больным с хронической патологией печени не следует назначать пиразинамид. Все остальные гепатотоксичные противотуберкулезные препараты (изониазид, рифампицин, этионамид, протионамид, фторхинолоны) назначаются при строгом мониторинге печеночных ферментов и использовании гепатопротекторов. Развитие гепатита с повышением трансаминаз (АЛТ, АСТ) в 4 раза и более служит основанием для отмены гепатотоксичных препаратов.
ЯБ желудка и ДК. При постановке первичного диагноза ЯБ больного необходимо пролечить одновременно от ЯБ и туберкулеза. Предпочтительно парентеральное введение химиопрепаратов при наличии инъекционных форм выпуска. Фторхинолоны назначаются через 4 ч после приема антацидов, содержащих алюминий, железо, магний, цинк, кальций, сукральфат, салицилаты висмута.

Судорожные состояния. Больным с активными судорожными состояниями, не поддающимися медикаментозному контролю, необходимо с осторожностью назначать изониазид. В остальных случаях во время химиотерапии назначаются противосудорожные препараты по рекомендации специалиста.

Психические нарушения. Перед началом лечения лекарственно-устойчивого туберкулеза у пациентов с психическими нарушениями проводится консультация психиатра. Вопрос об использовании мок-сифлоксацина у пациента с психическими нарушениями решается совместно с психиатром.

Пожилой возраст (60-75 лет и старше).

Необходимы снижение дозы инъекционных препаратов до 0,75 г и тщательная коррекция сопутствующей патологии. Доза изониазида не должна превышать 5 мг/кг.

ЛТИ - состояние стойкого иммунного ответа на попавшие ранее в организм антигены МБТ *(Mycobacterium tuberculosis)* при отсутствии клинических проявлений активной формы туберкулеза.

По оценкам экспертов ВОЗ, треть населения планеты инфицирована МБТ. У подавляющего большинства инфицированных лиц отсутствуют признаки или симптомы туберкулеза, и эти лица не являются заразными, но у них есть риск развития активной формы туберкулеза, которая уже является заразной. По оценкам, риск реактивации туберкулеза в течение жизни для лица с зафиксированной ЛТИ составляет 5-10%, причем у большинства таких лиц туберкулез развивается в течение первых 5 лет с момента первичного инфицирования. Тем не менее риск развития туберкулеза после инфицирования зависит от нескольких факторов, наиболее важным из которых является иммунный статус организма. Реактивацию туберкулеза можно предотвратить при помощи профилактического лечения. Эффективность имеющихся на настоящий момент схем лечения составляет от 60 до 90%. Возможную пользу от лечения необходимо тщательно сопоставить с риском побочных явлений, связанных с приемом ЛС. В настоящее время средства прямого

измерения степени инфицированности человеческого организма *M. tuberculosis* отсутствуют. У подавляющего большинства инфицированных лиц нет признаков или симптомов туберкулеза, но есть риск развития активной формы туберкулеза. Этот риск можно предотвратить при помощи профилактического лечения.

Определение групп риска для проведения тестирования на ЛТИ и лечения ЛТИ.

Систематическое проведение анализов на ЛТИ и лечение ЛТИ следует осуществлять:

■ по медицинским показаниям:

- больным ВИЧ-инфекцией - 2 раза в год по назначению врача фтизиатра;

- лицам, принимающим иммуносу-прессорные препараты, - 2 раза в год;

- пациентам перед назначением терапии генно-инженерными биологическими препаратами - не реже 1 раза в 6 мес или по показаниям - 1 раз в 3 мес на базе медицинских организаций, осуществляющих лечение, с последующей консультацией фтизиатра;

- лицам, находящимся в учреждениях психиатрического профиля, - 1 раз в год;

- лицам, состоящим на учете в наркологических медицинских организациях, - 1 раз в год;

- пациентам на диализе;

- пациентам, готовящимся к трансплантации органов или переливанию крови;

- пациентам с силикозом;

■ по эпидемическим показаниям:

- лицам, находящимся в контакте с больными туберкулезом по месту

жительства, работы, учебы (IV группа диспансерного учета), - 2 раза в год;

- иностранным гражданам и лицам без гражданства для получения разрешения на временное проживание, вида на жительство или разрешения на работу в Российской Федерации, в связи с тем, что эти граждане прибывают с территорий с высоким распространением туберкулеза, - однократно;
- студентам колледжей и вузов, прибывшим из субъектов Российской Федерации и стран с показателем заболеваемости туберкулезом 60 и выше на 100 тыс. населения, - 2 раза в год в течение первых 3 лет после зачисления в учебное заведение;

- лицам, освобожденным из следственных изоляторов и исправительных учреждений Федеральной службы исполнения наказаний России, - 2 раза в год в течение первых 2 лет после освобождения;

- работникам медицинских и аптечных организаций - 1 раз в год;

■ по социальным показаниям:

- лицам, попавшим в трудную жизненную ситуацию (в том числе лицам БОМЖ), находящимся в учреждениях, подведомственных Министерству социальной защиты населения, а также при обращении в лечебно-профилактические учреждения - 1 раз в год;

- лицам из окружения беременных женщин и новорожденных - однократно;

- декретированным контингентам при профилактических медицинских осмотрах - 1 раз в год.

Обследованию подлежат все поступающие в стационар с клинической картиной заболевания, которая позволяет заподозрить туберкулез.

Алгоритм для проведения тестирования на ЛТИ и лечения ЛТИ.

Для проведения анализов на ЛТИ следует использовать анализы секреции γ-интерферона (IGRA), либо туберкулиновую кожную пробу (ТКП, пробу Манту с 2 ТЕ PPD-L), либо кожную пробу с аллергеном туберкулезным рекомбинантным.

В обязательный комплекс обследования перед началом лечения входят:

■ сбор жалоб и анамнеза, физикальное обследование;

■ рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекциях;

■ клинический анализ крови, мочи;

■ определение содержания билирубина, АЛТ, АСТ в крови;

■ общий белок крови и его фракции;

■ определение содержания глюкозы/сахара крови;

■ ЭКГ;

■ осмотр окулиста (перед назначением этамбутола).

При наличии сопутствующих заболеваний проводят консультации соответствующих специалистов и необходимые исследования. У лиц с симптомами туберкулеза или какими-либо отклонениями на рентгенограмме необходимо провести дополнительное обследование для выявления активной формы туберкулеза и других заболеваний.

Варианты лечения ЛТИ.

Превентивную терапию у лиц без ВИЧ-инфекции рекомендуется проводить одним из следующих режимов химиотерапии (за исключением лиц, принимающих генно-инженерные биологические препараты - у них имеется особенность режимов химиотерапии):

■ 6 мес изониазид (6H);

■ 3 мес изониазид + рифампицин (3HR);

■ 3 мес изониазид + пиразинамид (3HZ);

■ 3 мес изониазид + этамбутол (3HE). Эти режимы проводятся с добавлением

пиридоксина, гепатопротекторов.

Если у пациента есть контакт с больным туберкулезом, вызванным МБТ с лекарственной устойчивостью к этим препаратам, в курс химиотерапии включают препараты, к которым сохранена чувствительность, по решению врачебной комиссии. Схемы лечения рифампицином и рифапентином следует с осторожностью назначать больным ВИЧ-инфекцией, которые получают антиретровирусную терапию, из-за возможного взаимодействия между ЛС. Для ведения пациентов с ЛТИ необходимы комплексный пакет мер, который включает выявление и тестирование лиц, подлежащих обследованию; обеспечение эффективного и безопасного лечения таким образом, чтобы большинство пациентов, приступающих к курсу лечения, могли завершить его без риска или с минимальным риском побочных явлений; а также проведение мониторинга и оценки хода лечения.

Описание лекарственных средств

Химиотерапия является основным компонентом лечения туберкулеза и заключается в длительном применении оптимальной комбинации лекарственных препаратов, подавляющих размножение МБТ (бактериостатический эффект) или уничтожающих их в организме пациента (бактерицидный эффект).

Химиотерапия проводится в 2 фазы: фазу интенсивной терапии и фазу продолжения лечения.

Фаза интенсивной терапии направлена на ликвидацию клинических проявлений заболевания, максимальное воздействие на популяцию МБТ с целью прекращения бактериовыделения и предотвращения развития лекарственной устойчивости возбудителя, уменьшение инфильтративных и деструктивных изменений в органах. Фаза интенсивной терапии может быть составляющей частью подготовки к хирургической операции.
Фаза продолжения лечения направлена на подавление сохраняющейся микобактериальной популяции. Она обеспечивает дальнейшее уменьшение воспалительных изменений и инволюцию туберкулезного процесса, а также восстановление функциональных возможностей пациента.

Препараты, применяемые в лечении туберкулеза, подразделяются на противотуберкулезные препараты первой линии, основные (препараты выбора для лечения туберкулеза, вызванного лекарственно чувствительными микобактериями), - изониазид, рифампицин, рифабутин, пиразинамид, этамбутол, стрептомицин; противотуберкулезные препараты второй линии, резервные (препараты выбора для лечения туберкулеза с МЛУ и ШЛУ мико-бактерий),- канамицин, амикацин, капреомицин, левофлоксацин, моксифлоксацин, офлоксацин, протионамид, этионамид, циклосерин, теризидон, аминосалициловая кислота, бедаквилин и препараты третьей линии - другие противотуберкулезные и антибактериальные препараты, рекомендованные для лечения туберкулеза в особых ситуациях - линезолид, амоксициллина + клавулановая кислота, кла-ритромицин, имипенем + циластатин, меропенем.

Режим химиотерапии - это комбинация противотуберкулезных и антибактериальных препаратов, длительность и кратность их приема, сроки и содержание контрольных исследований, а также организационные формы проведения лечения. Режим химиотерапии определяется на основании результатов определения лекарственной чувствительности МБТ, выделенных из патологического материала, или данных анамнеза при их отсутствии.

В процессе химиотерапии больных туберкулезом назначается сопутствующая терапия для предотвращения и коррекции побочных действий.

Аминогликозиды

Группа органических веществ, в химическом строении которых молекула аминосахара соединена гликозидной связью с аминоциклическим кольцом. Существует три поколения аминогликозидов. Ами-ногликозиды оказывают бактерицидное действие, которое связано с нарушением синтеза белка рибосомами. Степень антибактериальной активности аминогликози-дов зависит от их максимальной (пиковой) концентрации в сыворотке крови.
При приеме внутрь аминогликозиды практически не всасываются, поэтому применяются парентерально (кроме неомицина). После в/м введения всасываются быстро и полностью. Пиковые концентрации развиваются через 30 мин после окончания в/в инфузии и через 0,5-1,5 ч после в/м введения. Объем распределения, в свою очередь, зависит от массы тела, объема жидкости и жировой ткани, состояния пациента.

Аминогликозиды распределяются во внеклеточной жидкости, включая сыворотку крови, экссудат абсцессов, асцитическую, перикардиальную, плевральную, синовиальную, лимфатическую и пери-тонеальную жидкости. Создают высокие концентрации в органах с хорошим кровоснабжением, накапливаясь в корковом веществе. Низкие концентрации отмечаются в мокроте, бронхиальном секрете, желчи, грудном молоке. Аминогликозиды плохо проходят через гематоэнцефалический барьер. При воспалении мозговых оболочек проницаемость несколько увеличивается. У новорожденных в спинномозговой жидкости достигаются более высокие концентрации, чем у взрослых.

Период полувыведения всех аминогли-козидов у взрослых с нормальной функцией почек составляет 2-4 ч, у новорожденных - 5-8 ч, у детей - 2,5-4 ч. При почечной недостаточности период полувыведения может возрастать до 70 ч и более.

Аминогликозиды взрослым пациентам назначают по двум режимам: *традиционный,* когда их вводят 2-3 р/сут (например, стрептомицин, канамицин и амикацин - 2 раза; гентамицин, тобрамицин и нетил-мицин - 2-3 раза), и *однократное введение всей суточной дозы* (при туберкулезе преимущественно).

При парентеральном введении дозы всех аминогликозидов должны рассчитываться на 1 кг массы тела. Учитывая, что аминогликозиды плохо распределяются в жировой ткани, у пациентов с массой тела, превышающей идеальную более чем на 25%, должна быть проведена коррекция дозы. При этом рассчитанную на фактическую массу тела суточную дозу следует эмпирически снизить на 25%. В то же время у истощенных пациентов доза увеличивается на 25%.
Стрептомицин (S) - исторически второй антибиотик и первый из группы аминогликозидов, оказавшийся первым эффективным препаратом для лечения туберкулеза. Был получен Waksmann, Schatz, Bugie в 1944 г. Бактерицидный антибиотик широкого спектра действия, продуцируемый лучистыми грибками *Actinomyces globisporus.*

Стрептомицин активен не только в отношении МБТ, но и большинства грам-положительных и грамотрицательных микроорганизмов, клебсиеллы, протея, кишечной палочки.

Стрептомицин назначают для лечения впервые выявленного и рецидивирующего туберкулеза в комбинации с другими противотуберкулезными препаратами.

Стрептомицин назначается внутримышечно однократно в суточной дозе 15 мг/кг массы тела в течение 2-3 мес. При ХПН и у лиц пожилого возраста суточную дозу снижают до 8 мг/кг. Детям и подросткам назначают 15-20 мг/кг массы тела - не более 0,5 г детям и 0,75 г подросткам.

Канамицин (К) - антибиотик I поколения, противотуберкулезный препарат II ряда, продуцируется *Actinomyces kanamyceticus.* Был получен в 1952 г. Umezawa. Препарат активен в отношении МБТ, большинства грамположительных и грамотрицательных микроорганизмов (синегнойная и кишечная палочки, клебсиелла, серрация, провиденсия, энтеро-бактер, сальмонелла, шигелла, стафилококк). Продуцируется лучистым грибом *Streptomyces kanamyceticus* и родственными микроорганизмами.

Канамицин оказывает бактерицидное действие на *M. tuberculosis,* резистентные к стрептомицину, изониазиду, пара-ами-носалициловой кислоте и другим противотуберкулезным препаратам (кроме ви-омицина, флоримицина[р]). Связывается с 308-субъединицей рибосомной мембраны и нарушает синтез белка в микобакте-риальной клетке. В норме канамицин не проходит гематоэнцефалический барьер, однако при воспалении мозговых оболочек концентрация в спинномозговой жидкости достигает 30-60% таковой в плазме. Выводится почками за 24-48 ч.

Канамицин применяется в сочетании с другими противотуберкулезными препаратами при лекарственно-устойчивом туберкулезе. Не рекомендуется назначать канамицин для лечения других инфекционных заболеваний.

При длительном применении канамицина необходим постоянный контроль содержания препарата в сыворотке.

Канамицин не назначают больным с непереносимостью аминогликозидов, нарушением слуха и вестибулярными расстройствами, а также при нарушении функции почек и беременности.

Побочные действия канамицина отмечаются в виде вестибулярных расстройств (нистагм, атаксия, головокружения), ото-токсического (понижение слуха вплоть до глухоты, шум в ушах, неврит слухового нерва) и нефротоксического (микроальбуминурия, микрогематурия, снижение клубочковой фильтрации и концентрационной способности, возможен тубулярный некроз с развитием острой почечной недостаточности) действия.

Встречаются аллергические реакции (кожная сыпь и зуд, лихорадка, ихтиоз), поражения печени, дисбактериоз и нарушение деятельности сердечно-сосудистой системы (боль в сердце, тахикардия, повышение АД), особенно у лиц пожилого возраста с исходным коронарокардио-склерозом.

Могут наблюдаться психические расстройства, ГБ, расстройства сна, периферические полиневропатии, парестезии. Очень редко - блокада нервно-мышечной проводимости.

При лечении туберкулеза канамицин назначается внутримышечно в суточной дозе 15 мг/кг массы тела. При ХПН, а также больным пожилого и старческого возраста суточную дозу снижают до 750 мг 1 р/сут. При внутривенном введении суточная доза для взрослых составляет 15 мг/кг массы тела (капельно в течение 30 мин). Детям старше 1 мес канамицин вводят внутривенно капельно или внутримышечно из расчета 15-20 мг/кг/сут. Максимальная суточная доза 750 мг. Максимальная длительность применения при лечении туберкулеза 3 мес.
Амикацин - полусинтетический антибиотик, являющийся дериватом канамицина. Амикацин оказывает бактериостатическое действие на *M. tuberculosis,* резистентные к стрептомицину, но имеет перекрестную устойчивость к канамицину.

Противопоказания - гиперчувствительность (в том числе к другим амино-гликозидам в анамнезе), неврит слухового нерва, тяжелая ХПН с азотемией и уремией, беременность. С осторожностью - миастения, паркинсонизм, ботулизм (аминогликозиды могут вызвать нарушение нервно-мышечной передачи, что приводит к дальнейшему ослаблению скелетной мускулатуры), дегидратация, почечная недостаточность, период новорожденности, недоношенность детей, пожилой возраст, период лактации.

Препарат вводят в/м или в/в. При внутримышечном введении всасывается быстро и через 1 ч достигает максимальной концентрации в плазме крови (12-21 мкг/мл при введении 250-500 мг препарата). 10% амикацина связывается с белками крови. Антибиотик достигает терапевтической концентрации в легких, бронхиальном секрете, моче, желчи, костной ткани, миокарде, интерстициальной и синовиальной жидкостях. В спинномозговую жидкость проникает плохо (до 20%), но при менингите - до 50%. Амикацин проходит плацентарный барьер и создает опасную для плода концентрацию в амниотической жидкости. Этот антибиотик выводится преимущественно посредством клубочковой фильтрации. Период полувыведения с мочой составляет 2-3 ч.

Дозу определяют индивидуально (в/м, в/в струйно или капельно). Обычная суточная доза для взрослых с нормальной функцией почек составляет 15-22,5 мг/ кг в/в или в/м с интервалом введения 8 ч. Вводят в/в капельно в течение 30-60 мин. Максимальная суточная доза не должна превышать 1,5 г.

Препараты гидразида изоникотиновой кислоты

Препараты гидразида изоникотиновой кислоты применяют с 1952 г. Главным из них считают изониазид *(Isoniazidum).*

Применяют также метазид, фтивазид и изоникотиноилгидразин железа сульфат.

Изониазид (Н) - препарат из группы гидразида изоникотиновой кислоты, активен в отношении МБТ. Хотя изониазид был синтезирован в 1912 г. Meyer, Mally, его противотуберкулезная активность была обнаружена только через 40 лет одновременно тремя группами исследователей: Bernstein и соавт. (1952), Fox и соавт. (1952) и Offe и соавт. (1952). Изо-ниазид получен при исследовании различных аналогов никотинамида, предшественника витамина B_3, который оказывает слабое антибактериальное действие на МБТ. К аналогам никотинамида также относятся пиразинамид и этионамид.

Изониазид является пролекарством, которое не действует на МБТ, пока вну-триклеточно не окислится каталазой/ пероксидазой. Полученное химическое вещество ингибирует ДНК-зависимую РНК-полимеразу и блокирует синтез ми-колевой кислоты, являющейся важнейшим структурным компонентом клеточной стенки, и вызывает гибель МБТ. Кроме того, он нарушает синтез фосфолипидов, образует интра- и экстрацеллюлярные хелатные комплексы с двухвалентными ионами, тормозя окислительные процессы и синтез ДНК и РНК.

Изониазид бактерицидно действует на быстро и медленно размножающиеся ми-кобактерии, расположенные вне- и вну-триклеточно. В микобактерии его концентрация в 50 раз выше, чем в окружающей среде. Абсолютно необходимое условие для поглощения изониазида микобактерией - аэробиоз. Возможно формирование устойчивости МБТ к препарату. Изо-ниазид проникает во все физиологические жидкости: спинномозговую, плевральную, асцитическую. В печени ацетилируется, выводится с желчью. Около 30% дозы экс-кретируется с мочой. Назначают изониазид в комбинации с другими препаратами при впервые выявленном туберкулезе легких и его рецидиве. Изониазид также применяется для первичной и вторичной химиопрофилак-тики инфицированных или контактирующих с МБТ лиц.

Побочные эффекты обычно возникают, если есть такие факторы риска, как диабет, алкоголизм, ХПН, плохое питание и ВИЧ-инфекция. В этом случае необходимо профилактически назначать пиридоксин в дозе 10 мг ежедневно в интенсивную фазу лечения.

У больных с низкой скоростью аце-тилирования высокие дозы изониазида вызывают периферические невропатии, так как препарат нарушает метаболизм пиридоксина. Необходимо профилактически назначать пиридоксин и регулярно контролировать функцию печени.

Изониазид применяется внутрь после еды в суточной дозе 5-8 мг/кг массы тела ежедневно, а также в интермиттирующем режиме - через день или 2 раза в неделю в дозе 10-15 мг/кг, но не более 750 мг/сут. Длительность курса не ограничена.

Внутримышечное введение показано при сопутствующих заболеваниях ЖКТ, уклонении больного от приема внутрь и контролируемой химиотерапии на амбулаторном этапе.

При внутривенном введении используют 10% раствор изониазида из расчета 10 мг/кг и через 30 мин внутримышечно вводят 2 мл пиридоксина.
Растворяют изониазид только в воде для инъекций.

Изониазид также используется в виде ингаляций, эндолюмбально (до 2,5 мг/кг), внутриплеврально, внутрикавернозно, внутрибрюшинно. При внутрикаверноз-ном введении преимущество отдают ин-суффляции сухого вещества, поскольку минимальное время экспозиции препарата должно быть не менее 1,5 ч. У детей доза изониазида составляет 8-10 мг/кг и 15-20 мг/кг массы тела.

Изоникотиноилгидразин железа сульфат - первый комплексный препарат ги-дразида изоникотиновой кислоты и двухвалентного железа для лечения туберкулеза. Синтезирован в 90-е годы прошлого столетия С.П. Гладких и соавт., относится к производным гидразида изоникотиновой кислоты и представляет собой хелатный комплекс двухвалентного железа и изо-ниазида.
Препарат обладает активностью в отношении всех изученных видов МБТ. При этом экспериментальные данные свидетельствуют о высокой специфичности ЛС: подавляет рост МБТ, не оказывая влияния на другие микроорганизмы.

За счет комплексообразования гидра-зида изоникотиновой кислоты с железом в молекуле ЛС изоникотиноилгидразин железа сульфата значительно снижается полярность молекулы, что облегчает проникновение препарата в микобактерию туберкулеза.

Фтивазид (Ft) - по химиотерапевтиче-ским свойствам и показаниям к применению близок к изониазиду. Синтезирован М.Н. Щукиной и соавт. в 50-е годы прошлого столетия.

По сравнению с изониазидом медленнее всасывается из ЖКТ, при его применении создается несколько меньшая концентрация гидразида изоникотиновой кислоты в крови.

Используют при туберкулезе в комбинации с другими препаратами, в том числе при непереносимости изониазида как альтернативный препарат.

Средняя суточная доза составляет 1- 1,5 г, для детей - 0,02-0,03-0,04 г/кг массы тела, но не более 1,5 г в сутки.

Метазид (Mt) - близок к фтивазиду, применяется при туберкулезе в комбинации с другими препаратами и при непереносимости изониазида как альтернативный препарат. Побочные эффекты аналогичны таковым изониазида. Назначают в суточной дозе 1 г, детям - из расчета 0,02-0,03 г/кг массы тела, суточную дозу дают в 2-3 приема.

Тиоамиды

Этионамид (Et) и протионамид (Pt) - противотуберкулезные синтетические препараты-гомологи, являются производными никотинамида с равной бактериостатической активностью, синтезированными Noufflard-Guy-Loe и Berteaux в 1962 г. Тиоамиды подавляют синтез пептидов микобактерий, блокируют синтез миколевых кислот. Обладают свойствами антагониста никотиновой кислоты. В высоких концентрациях нарушают синтез белка микробной клетки. Активны в отношении быстро и медленно размножающихся МБТ, расположенных вне- и внутрикле-точно, сохраняют эффективность в кислой среде, тормозят развитие резистентности к другим препаратам. Усиливают фагоцитоз в очаге туберкулезного воспаления, что способствует его рассасыванию. В процессе лечения бактериостатическая активность снижается и быстро развиваются устойчивые штаммы. В организме частично превращаются в сульфоксид, обладающий туберкулостатической активностью.

Частично выделяются в неизмененном виде (до 15-20% принятой дозы) с мочой и фекалиями.

Назначают в комбинации с другими препаратами при лекарственно-устойчивом туберкулезе.

Тиоамиды не используют при беременности и повышенной чувствительности к препаратам, а также при остром гастрите, ЯБ желудка и ДК, язвенном колите, ЦП, остром гепатите и других болезнях печени в фазе обострения. Не назначают детям до 14 лет.

Перед назначением тиоамидов и в процессе лечения необходим контроль функции печени и состояния ЖКТ.

Протионамид или этионамид назначают внутрь в суточной дозе 0,75 г (1020 мг/кг массы тела). Доза делится на 2-3 приема и принимается после еды.
Детям протионамид назначают из расчета 20 мг/кг массы тела.

Рифамицины

Группа антибиотиков, относящихся к ансамакролидам, включающая ряд природных и полусинтетических препаратов, образуемых лучистым грибом *Streptomyces mediterranei.* Трансформация химической структуры природных рифамицинов позволила получить полусинтетические производные, основными представителями которых являются ри-фампицин, рифабутин и рифапентин. Эти антибиотики обладают широким спектром действия и эффективны в отношении МБТ и грамотрицательных микроорганизмов.

Действуют они бактерицидно. Хорошо проникают через клеточные мембраны и подавляют синтез РНК-полимеразы, образуя комплекс с ДНК-полимеразой, что резко угнетает синтез бактериями аминокислот. При этом рифамицины не подавляют активность фермента у млекопитающих. Между всеми рифамицина-ми имеется перекрестная лекарственная устойчивость.
Рифампицин (R) - полусинтетический антибиотик широкого спектра действия, синтезированный Maggi и соавт. в 1965 г.

Рифампицин подавляет активность ДНК-зависимой РНК-полимеразы в чувствительной к нему бактерии. При этом он не подавляет активности фермента у млекопитающих.

Особенно эффективен в отношении быстро размножающихся, расположенных внеклеточно микроорганизмов, но действует и на внутриклеточные возбудители. В очагах поражения рифампицин создает концентрации, почти в 100 раз превышающие минимально ингибирующие для *M. tuberculosis.* Хорошо всасывается и распределяется, проникает в клетки, проходит через гематоэнцефалический барьер. Метаболизируется в печени. Выделяется с желчью и мочой, частично со слюной и слезной жидкостью. Рифампицин обладает высокой гепатотоксичностью.

Применяют при лечении впервые выявленного и рецидивирующего туберкулеза в комбинации с другими препаратами. Не рекомендуется назначение рифампицина при лечении других инфекций.

Возможны нарушения печеночной функции с повышением активности транс-аминаз. Изменения в виде тошноты, рвоты, анорексии, диареи (антибиотикоассо-циированный колит) и токсические гепатиты встречаются в основном у больных с заболеваниями печени в анамнезе.

При лечении рифампицином необходим регулярный биохимический контроль функции печени с определением активности трансаминаз сыворотки крови и

исследованием обмена желчных пигментов. Незначительная реакция печени не служит показанием к отмене рифампицина.

При лечении туберкулеза рифампицин назначают в суточной дозе 8-12 мг/кг массы тела, обычно 450-600 мг/сут однократно утром за 30-60 мин до завтрака (или через 2 ч после завтрака, так как прием жирной пищи снижает концентрацию рифампицина в крови) ежедневно или 3 раза в неделю. Препарат используют при лечении впервые выявленных и рецидивных больных в комбинации с изониази-дом, пиразинамидом, этамбутолом и ами-ногликозидами. У новорожденных доза 5-10 мг/кг массы тела (в 2-3 приема). Новорожденным необходимо вводить витамин К для предупреждения кровотечений. Детям препарат назначают из расчета 8-10 мг/кг массы тела, но не более 450 мг/сут.
Рифабутин (Rb) - производное рифам-пицина (полусинтетический антибиотик широкого спектра).

Ингибирует ДНК-зависимую РНК-полимеразу чувствительных к нему возбудителей, не влияя на соответствующий фермент млекопитающих. Рифабутин оказывает бактерицидное действие на *M. tuberculosis, M. avium complex, M. leprae,* а также на отдельные штаммы атипичных микобактерий (M. *kansasii, M. fortuinum, M. gordone, M. haemophilum).* Исследования *in vitro* показали, что 5-15% штаммов *M. tuberculosis,* проявляющих резистентность к рифампицину, являются чувствительными к рифабутину.

Используют при лечении туберкулеза и микобактериозов у больных ВИЧ-инфекцией для предупреждения генерализации инфекции, вызванной *M. avium complex.*

Рифабутин окрашивает в темно-оранжевый цвет мочу, кал, слюну, мокроту, слезы и кожу, необратимо окрашивает контактные линзы.

Рифабутин угнетает действие многих ЛС (ГК, барбитуратов, дигитоксина, те-офиллина, β-адреноблокаторов, верапа-мила, циметидина[р], дапсона, хлорамфе-никола, гормональных контрацептивов и др.), уменьшает активность непрямых антикоагулянтов и усиливает образование гепатотоксических метаболитов изониазида.

При лечении туберкулеза рифабутин применяют 1 р/день, в суточной дозе 300 мг, при плохой переносимости суточная доза делится на 2 приема по 150 мг. При почечной недостаточности коррекции дозы не требуется. Детям не рекомендуется. При лечении нетуберкулезных ми-кобактериальных заболеваний рифабутин назначается в суточной дозе 450-600 мг ежедневно.

Рифапентин - противотуберкулезный антибиотик группы рифамицина, представляет собой циклопентильный ри-фамицин. Ингибирует ДНК-зависимую РНК-полимеразу чувствительных штаммов *M. tuberculosis,* но не в клетках млекопитающих. В терапевтических дозах рифапентин проявляет бактерицидную активность в отношении внутриклеточных и внеклеточных форм *M. tuberculosis.* Рифапентин и его активный метаболит (25-дезацетилрифапентин) накапливаются в человеческих моноцитарных макрофагах с соотношением внутри-/вне-клеточного содержания приблизительно одинаково. В терапевтических дозах проявляет бактерицидную активность в отношении внутриклеточных и внеклеточных форм *M. tuberculosis.*
Фторхинолоны (Fq)

Группа ЛС, обладающих выраженной противомикробной активностью, широко применяющихся в медицине в качестве антибактериальных препаратов широкого спектра действия. По широте спектра противомикробного действия, активности и показаниям к применению они близки к антибиотикам, но отличаются от них по химической структуре и происхождению.

Фторхинолоны известны как высокоактивные препараты для лечения широкого круга острых бактериальных инфекций. Некоторые фторхинолоны характеризуются в эксперименте высокой бактерицидной активностью в отношении микобактерий, в первую очередь туберкулеза. Именно фторхинолоны в сочетании с оптимальной фармакокинетикой

(включая высокие внутриклеточные концентрации) и хорошей переносимостью взрослыми при длительном применении представляют значительный интерес как препараты комбинированной химиотерапии микобактериозов. Особенно важно, что механизм действия фторхинолонов на микобактериальную клетку принципиально отличается от такового известных противотуберкулезных препаратов, что обеспечивает бактерицидный эффект и активность фторхинолонов в отношении чувствительных и лекарственно-устойчивых штаммов МБТ.

К фторхинолонам, обладающим противотуберкулезной активностью, относятся: левофлоксацин (Levfl), моксифлоксацин (Moxfl) (IV поколение), спарфлоксацин (Sparfl) (III поколение), офлоксацин (Ofl) (II поколение), ломефлоксацин (Lomfl).

Группу фторхинолонов представляют препараты, которые удовлетворяют следующим требованиям:

■ по механизму действия на микробную клетку отличаются от такового известных противотуберкулезных средств;

■ оказывают быстрое бактерицидное действие на микобактерий, в том числе на внутриклеточные формы возбудителя;

■ характеризуются оптимальной фармакокинетикой, обеспечивающей высокую биодоступность при приеме внутрь, хорошее проникновение препарата в клетки фагоцитарной системы, медленное выведение из организма, возможность применять низкие дозы не более 2 р/сут;

■ эффективны при приеме внутрь и одновременно выпускаются в лекарственной форме для применения парентерально;

■ хорошая переносимость при длительном лечении, отсутствие нефро-, гепато-и ототоксического действия;

■ хорошая совместимость с основными противотуберкулезными препаратами и препаратами других фармакологических групп, применяющихся в комплексной терапии туберкулеза. Офлоксацин, ломефлоксацин, левофлоксацин, спарфлоксацин и моксифлоксацин обладают бактерицидным действием *in vitro* на МБТ и по терапевтической эффективности эквивалентны изониазиду и рифампицину. У этих препаратов нет перекрестной устойчивости с другими противотуберкулезными препаратами, но между фторхинолонами она полная.

Фторхинолоны ингибируют ДНК-гиразу МБТ, нарушают процесс суперспирали-зации и сшивки разрывов ДНК, угнетают деление клетки, вызывают изменения цитоплазмы и гибель микроорганизмов. Низкая токсичность для клеток макроорганизма объясняется отсутствием в них гираз.

Показанием для назначения является лекарственно-чувствительный и лекарственно-устойчивый туберкулез (в комбинации с другими препаратами).

Противопоказания: гиперчувствительность (в том числе к другим фторхиноло-нам, хинолонам), эпилепсия, нарушение функции ЦНС с понижением порога судорожной готовности (после черепно-мозговой травмы, инсульта, воспалительных процессов ЦНС), беременность, кормление грудью, детский и юношеский возраст (до 18 лет).

Офлоксацин назначают в суточной дозе 600-800 мг, ломефлоксацин - 7501000 мг, левофлоксацин - 500-1000 мг, спарфлоксацин - 200-400 мг, моксиф-локсацин - 400 мг. При плохой переносимости фторхинолонов суточная доза может назначаться в 2 приема с 12-часовым интервалом.

Противотуберкулезные лекарственные средства разных групп

Пиразинамид

Синтетическое противотуберкулезное средство I линии. Механизм действия неизвестен. Оказывает бактериостатическое или бактерицидное действие в зависимости от его концентрации и чувствительности микроорганизма. Хорошо проникает в очаги туберкулезного поражения.

Пиразинамид (Z) - амид пиразинкарбоновой кислоты, синтетический противотуберкулезный препарат, синтезирован MacKaness и Smith в 1950 г.

Пиразинамид, так же как изониазид, является пролекарством, которое в МБТ активируется пиразинамидазой, после чего превращается в пиразиноевую кислоту, обладающую бактерицидным свойством. Препарат действует бактерицидно не только на метаболически активные, но и на персистирующие МБТ, находящиеся внутри макрофагов. Более активен в кислой среде.

Пиразинамид быстро всасывается из ЖКТ. В плазме связывается с белками на 10-20%. Максимальная концентрация достигается через 102 ч. Хорошо проникает в различные органы и ткани, в том числе в головной мозг.

Препарат хорошо проникает в инкапсулированные очаги и не утрачивает активности в кислой среде казеозных масс и очагах острого воспаления. В ходе лечения возможно развитие резистентности, вероятность которой снижает сочетание с другими противотуберкулезными препаратами.

Назначают при лечении впервые выявленного и рецидивирующего туберкулеза в комбинации с другими препаратами.

Противопоказан при гиперчувствительности к препарату, тяжелых болезнях печени, подагре. При беременности его назначают только при крайней необходимости.

Назначают ежедневно внутрь в суточной дозе 1,5-2 г (25-30 мг/кг массы тела), при применении 3 раза в неделю суточная доза увеличивается до 35 мг/кг. Длительность приема с другими противотуберкулезными препаратами не ограничена. Больным старше 65 лет начальную дозу уменьшают и контролируют функцию печени и почек. Детям назначают из расчета 20-30 мг/кг массы тела.

Этамбутол

Препарат, обладающий бактериостатическим действием на типичные и атипичные МБТ. Механизм действия препарата связан с быстрым проникновением внутрь клетки, где нарушаются липидный обмен, синтез РНК, связываются ионы магния и меди, нарушается структура рибосом и синтез белка в бактериальных клетках. Воздействует на внутриклеточные и внеклеточные виды бактерий. Первичную устойчивость к лекарству имеют около 1% пациентов.

Этамбутол (E) - синтетический противотуберкулезный препарат, был получен в 1961 г. Thomas и Wilkinson при изучении влияния случайно выбранных химических соединений на противотуберкулезную активность.

Ведущую роль в активности препарата играет свободная карботионамидная группа, которая имеется у тиоцетазона, и пиридиновое кольцо, которое присутствует у изониазида.

Этамбутол быстро поглощается МБТ, его внутриклеточная концентрация в 2 раза превышает таковую в среде. Антибактериальный эффект в отношении МБТ наступает через 1-2 дня. Устойчивость развивается относительно медленно. Этамбутол активен в отношении размножающихся микобактерий, расположенных вне- и внутриклеточно, оказывает бактериостатическое действие, тормозит развитие резистентности к другим препаратам. При одновременном назначении с изониазидом этамбу-тол замедляет развитие устойчивости МБТ.

Используют в лечении впервые выявленного и рецидивирующего туберкулеза в комбинации с другими препаратами.

Противопоказаниями являются неврит зрительного нерва, катаракта, диабетическая ретинопатия, воспалительные заболевания глаз, беременность, возраст до 5 лет, а также случаи, когда проверить состояние зрения невозможно (крайняя тяжесть состояния, психические расстройства).

Перед назначением обязательно проверяют остроту зрения, поля зрения и цветоощущение, раз в месяц необходим контроль над остротой зрения и цветоощущением. При нарушениях зрения препарат отменяют, так как он вызывает дозозависимый ретробульбарный неврит зрительного нерва. Эти явления обратимы: после отмены этамбутола зрительные функции восстанавливаются обычно в течение 2-8 нед (в единичных случаях происходят необратимые изменения, особенно долго восстанавливается цветовое зрение). С осторожностью применяют при ХПН.

Не следует одновременно применять этамбутол с этионамидом ввиду их фармакологического антагонизма, их лучше принимать через день. Не следует одновременно назначать этамбутол и другие препараты, оказывающие нейротоксическое действие.

Этамбутол назначается в суточной дозе 15-25 мг/кг массы тела, обычно 1,2-1,4 г 1 р/сут, при применении 3 раза в неделю суточная доза увеличивается до 30 мг/кг. Детям этамбутол назначается в суточной дозе 15 мг/кг массы тела.

Циклосерин

Противотуберкулезный, антибактериальный препарат широкого спектра действия. Антибиотик, выделенный из культур *Streptomyces orchidaceus, S. garyphalus, S. lavendulus* и других микроорганизмов или полученный синтетическим путем. Его структура впервые была описана в публикации Ф. Хайди и соавт. в 1955 г. Тогда циклосерин рассматривался только как высокотоксичное вещество.

Является аналогом и конкурентным антагонистом D-аланина. Ингибирует активность двух ферментов, участвующих в синтезе клеточной стенки бактерий на ранних этапах: L-аланинрацемазы (превращает L-аланил в D-аланин) и D-аланил-D-аланинсинтетазы (обеспечивает включение D-аланина в пентапеп-тид, необходимый для формирования пеп-тидогликанов). Эффективен в отношении грамположительных, грамотрицательных бактерий, *M. tuberculosis* и др. Проявляет бактериостатический или бактерицидный эффект в зависимости от концентрации в очаге инфекции и чувствительности микроорганизмов. Устойчивость *M. tuberculosis* к циклосерину развивается медленно и редко, после 6 мес терапии выделяется до 20-30% устойчивых штаммов. Перекрестной резистентности с другими противотуберкулезными средствами не выявлено. Показана эффективность при хронических формах туберкулеза, вызываемых микобактериями, устойчивыми к другим противотуберкулезным средствам, и атипичных микобактериозах, вызываемых комплексом *M. avium-intracel-lulare, M. xenopi* и др.

Этионамид и изониазид повышают ней-ротоксичность. Несовместим с алкоголем (увеличивается риск возникновения эпилептических припадков).

Назначают внутрь, непосредственно перед приемом пищи (при раздражении СО ЖКТ - после еды), взрослым - 0,25 г каждые 12 ч в течение первых 12 ч, затем при необходимости с учетом переносимости дозу осторожно увеличивают до 250 мг каждые 6-8 ч под контролем концентрации препарата в сыворотке крови.

Максимальная суточная доза - 1 г. Пациентам старше 60 лет, а также с массой тела менее 50 кг - 0,25 г 2 р/сут. Суточная доза для детей - 0,01-0,02 г/кг (не выше 0,75 г/сут).

Теризидон

Бактериостатический антибиотик широкого спектра действия, является производным D-циклосерина. Механизм действия основан на нарушении синтеза клеточной стенки микроорганизмов. Тери-зидон активен в отношении *M. tuberculosis, M. bovis, M. avium,* а также *Staphylococcus aureus* и *Staphylococcus epidermidis.* Случаи развития вторичной резистентности отмечаются редко. Между теризидоном и другими противотуберкулезными препаратами не наблюдается перекрестная устойчивость.

После приема внутрь почти полностью всасывается из ЖКТ (70-90%).

Применяют теризидон для лечения различных форм и локализаций туберкулеза в составе комплексной терапии лекарственно-устойчивых форм заболевания.

Осторожно использовать у лиц пожилого возраста, при ХСН, ХПН.

Противопоказано использование при беременности и в период грудного вскармливания.

Парааминосалициловая кислота

Противотуберкулезное средство, представляет собой натриевую соль амино-салициловой кислоты. Натрия амино-салицилат (аминосалициловая кислота) оказывает бактериостатическое действие. Проявляет активность только в отношении *M. tuberculosis.* По сравнению с другими противотуберкулезными средствами оказывает более слабое действие. При применении в качестве монотерапии к аминосалициловой кислоте быстро развивается устойчивость. ПАСК предложена в качестве ПТП Bernheim в 1941 г. и Lehmann в 1946 г.

Механизм действия препарата до сих пор остается малоизученным. Предполагается, что ПАСК конкурирует с парааминобензойной кислотой и ингибирует синтез фолиевой кислоты или же блокирует захват и утилизацию салициловой кислоты и перенос железа, а также синтез микобактина.

ПАСК слабо влияет на внутриклеточ-но расположенные МБТ. ПАСК тормозит развитие устойчивости к изониазиду, стрептомицину и другим ПТП.

Применяют при лечении лекарственно-устойчивого туберкулеза в сочетании с другими препаратами.

Внутривенное введение ПАСК противопоказано при гепатите, нефрозонефрите, гипотиреоидизме, сердечно-сосудистой недостаточности II-III степени, выраженном атеросклерозе, тромбофлебитах, нарушениях свертываемости крови.

При лечении ПАСК целесообразно систематически проводить лабораторный контроль функции почек и печени.

ПАСК нарушает всасывание рифампицина, и его назначают с интервалом 8 ч. ПАСК может ослаблять антибактериальные эффекты аминогликозидов. При сочетании с капреомицином возможно усиление электролитных нарушений, снижение концентрации калия плазмы и pH.

Инсулин усиливает туберкулостати-ческое влияние ПАСК, а эстрогены, барбитураты и сульфаниламиды, уменьшающие содержание глюкозы в крови, его ослабляют.

ПАСК назначают в суточной дозе 2 г на 10 кг массы тела в 3 приема, но не более 10-12 г/сут. При первом внутривенном применении 3% водный раствор ПАСК-Na вводят капельно, не более 250 мл. В дальнейшем объем доводят до 500 мл и назначают 5-6 инфузий в неделю. При туберкулезной эмпиеме в свежих случаях в плевральную полость вводят 5-10%, а в хронических - 10-20% водный раствор ПАСК в объеме 20-40 мл после предварительной эвакуации экссудата. Раствор ПАСК нельзя нагревать, поскольку препарат разрушается. У детей возрастных ограничений нет, дозу рассчитывают так же, как для взрослых, но не более 10 г/сут.

Капреомицин

Противотуберкулезное средство, полипептидный антибиотик, продуцируемый *Streptomyces capreolus.* Представляет собой комплекс из 4 микробиологически активных компонентов, структура которых полностью не установлена.

Избирательно активен в отношении *M. tuberculosis,* локализующихся вне и внутри клетки. Ингибирует синтез белка в бактериальной клетке, оказывает бактериостатическое действие. При монотерапии быстро вызывает появление резистентных штаммов; отмечается перекрестная устойчивость к канами-цину, виомицину и в некоторых случаях к амикацину и неомицину.

Противопоказаниями являются гиперчувствительность, детский возраст (безопасность и эффективность применения не определены). Ограничениями к применению являются: поражение VIII пары черепно-мозговых нервов (может вызывать слуховые и вестибулярные расстройства), миастения *gravis,* паркинсонизм, дегидратация (может возрастать риск токсического действия из-за повышенных концентраций в сыворотке крови), нарушение функции почек (вследствие нефротоксического действия), пожилой возраст.

Использование при беременности возможно, если потенциальная польза для матери превышает возможный риск для плода (капреомицин проходит через плаценту, адекватных и строго контролируемых исследований у беременных женщин не проведено).

Вводят препарат в/м (глубоко в мышцу) или в/в капельно (в течение 60 мин).

Бедаквилин

Относится к классу новых противотуберкулезных препаратов - диарил-хинолинам. Оказывает бактерицидный эффект за счет ингибирования помпы аденозинтрифосфат-синтазы микобактерий, таким образом разобщая процессы клеточного дыхания МБТ *(M. tuberculosis)* и приводя к гибели микробной клетки. Его действие связано со способностью угнетения клеточного дыхания и синтеза АТФ в микробной клетке, что приводит к ее гибели. Он эффективен в отношении лекарственно-устойчивых штаммов микобактерий, в том числе с множественной устойчивостью. Применяется у взрослых под контролем функции почек и печени. Прием пероральный, абсорбция полная, максимальная концентрация препарата в крови наблюдается через 5 ч после приема. Не проникает через гематоэнцефалический барьер. Наибольшая биодоступность достигается при приеме с пищей (до 95%), примерно в 2 раза превышая таковую при приеме натощак. Таким образом, для повышения биодоступности бедаквилина препарат следует принимать во время еды. Связывание с белками плазмы составляет >99,9%. Подвергается метаболизму, в первую очередь, путем окисления. Экскреция главным образом через ЖКТ. Период полувыведения препарата и его метаболитов составляет 5,5 мес.

Бедаквилин показан к применению у взрослых пациентов (≥18 лет) в составе комбинированной терапии туберкулеза, вызванного штаммами *M. tuberculosis* с МЛУ. Бедаквилин следует использовать в случае, когда не может быть назначен другой эффективный режим терапии при устойчивости возбудителя или непереносимости ЛС.

Внутрь, взрослым (≥18 лет), 400 мг 1 р/сут в течение первых 2 нед, далее (с 3 по 24 нед) 200 мг 3 раза в неделю (перерывы ≥48 ч между приемами). Общая продолжительность курса лечения бедакви-лином - 24 нед.

Включен в Перечень основных лекарственных средств ВОЗ.

Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат

Противотуберкулезное средство, действующим веществом является тиоуре-идоиминометилпиридиния перхлорат. Механизм действия не установлен. Активен в отношении *M. tuberculosis* и *M. bovis.* Обладает выраженным ингибирующим действием на жизнеспособность МБТ, в том числе устойчивых к другим противотуберкулезным препаратам.

Тиоуреидоиминометилпиридиния перхлорат - малотоксичное вещество, не вызывает существенных структурно-функциональных нарушений жизненно важных органов и систем, а также раздражающего действия на слизистые оболочки ЖКТ. Механизм действия окончательно не установлен, изучение продолжается.
После приема внутрь тиоуреидоимино-метилпиридиния перхлорат быстро всасывается в ЖКТ. Период полувыведения составляет 12-27 ч. Время установления стационарной концентрации активного вещества в крови при продолжительном применении - 14 дней. Концентрация активного вещества в крови при курсовом приеме препарата (1 р/сут), измеренная за 15 мин до приема очередной дозы, составляет 23,4 мкг на 1 мл плазмы крови.

Препарат назначают взрослым из расчета 9,5-12,5 мг/кг/сут: при массе тела менее 50 кг - 400-600 мг/сут, 50-80 кг - 800-1000 мг/сут; более 80 кг - не более 1200 мг/сут. Продолжительность терапии до 3 мес.

При назначении препарата необходимо учитывать наличие противопоказаний, особенно при повышенной чувствительности к активному веществу или к любым компонентам препарата, нарушении функции печени и/или почек (возможности применения препарата у данной категории пациентов не изучены), беременности, в периоде грудного вскармливания, в детском возрасте (до 18 лет) и с осторожностью в пожилом возрасте.

Пути метаболизма активного вещества не установлены, изучение продолжается.

Деламанид^{р}

Деламанид^{р} - производное нитро-дигидро-имидазо-оксазола, блокирующее синтез миколиновых кислот в *M. tuberculosis,* вызывающей туберкулез (дестабилизирует его клеточную стенку). Противотуберкулезный препарат нового поколения, являющийся первым бицикли-ническим нитроимидазолом. Деламанид^{р} является пролекарством, которое требует биотрансформации через микобакте-риальную коферментную систему F420, включая дезазафлавинзависимую нитро-редуктазу, чтобы опосредовать ее антимикобактериальную активность против как растущих, так и непересекающихся микобактерий. Деламанид^{р} способен оказывать мощное бактерицидное действие в отношении МБТ, а также эффективен в борьбе с внутриклеточной формой МБТ на уровне макрофагов. Однако, в отличие от изо-ниазида, деламанид^{р} не α-миколиновая кислота. Предназначен для перорального употребления. Всасывание происходит в ЖКТ, эффективность повышается при

условии употребления лекарства во время еды. Это же условие делает более эффективным процесс абсорбции деламанидаᵖ.
После однократного введения в дозе 100 мг максимальная концентрация в плазме составляет 135 нг/мл. Концентрация стабильного состояния достигается через 10-14 дней.

Назначают 100 мг 2 р/сут (200 мг общая суточная доза) 7 дней в неделю в течение 2 мес. Можно принимать вместе с другими противотуберкулезными препаратами.

Особенности фармакокинетики не зависят от половой принадлежности пациентов, действие идентично для мужчин и женщин

Нередко в процессе лечения возникает вопрос о целесообразности назначения бе-

даквилина или деламанидаᵖ. Необходимо помнить, что в лечении ШЛУ МБТ больше опыта с использованием бедаквилина, чем деламанидаᵖ, и период полувыведения бедаквилина 5 мес, поэтому деламанидᵖ не может использоваться после бедаквилина до периода вымывания (т.е. не ранее чем через 6 мес), а также велик риск потенциальной монотерапии с бедаквилином после прекращения курса лечения. Необходимо помнить, что деламанидᵖ более безопасен, меньше взаимодействует с препаратами антиретровирусной терапии, существует возможность перекрестной устойчивости между клофазимином и бедаквилином, а также о том, что бедаквилин и делама-нидᵖ не могут использоваться вместе.

Включен в Перечень основных лекарственных средств ВОЗ.

Клофазимин

Клофазимин ранее был зарегистрирован для применения с целью лечения проказы, однако также были получены данные о том, что этот препарат обладает противотуберкулезной активностью, в том числе против некоторых штаммов туберкулеза с МЛУ. Клофазимин - риминофеназино-вое производное, ингибирует репликацию и рост, избирательно связываясь с гуанином в ДНК микобактерий. *In vitro* клофа-зимин обладает бактерицидной активностью в отношении *M. tuberculosis* и лишь бактериостатической - в отношении других микобактерий. Известны способы лечения туберкулеза с МЛУ с помощью комбинации различных противотуберкулезных средств с клофазимином.
Не входит в Перечень основных лекарственных средств ВОЗ.

Оксазолидиноны

Оксазолидиноны - новый класс синтетических антибактериальных средств, высокоактивных против грамположительных микроорганизмов, которые устойчивы к другим антибиотикам. Оксазолидиноны оказывают бактериостатическое действие, включают класс ингибиторов синтеза белка, которые блокируют трансляцию путем предотвращения образования инициирующего комплекса.

Линезолид

Открытый в 1990-х гг. и впервые одобренный для широкого использования в 2000 г., линезолид был первым и до 2014 г. единственным коммерчески доступным антибиотиком класса оксазолидинона. Как ингибитор синтеза белков, линезолид останавливает рост бактерий, нарушая у них биосинтез белка. Хотя многие антибиотики действуют подобным образом, точный механизм действия линезолида представляется уникальным для класса оксазолидинонов. Устойчивость бактерий к линезолиду в настоящее время остается очень высокой.

Линезолид - первый препарат этого класса, зарегистрированный в РФ под патентованным (торговым) названием Зивокс♠.

При приеме внутрь быстро и хорошо всасывается. Биодоступность составляет около 100%, не зависит от пищи.

Показанием к назначению лечения являются инфекционно-воспалительные заболевания, вызванные чувствительными к препарату микроорганизмами (включая инфекции, сопровождающиеся бактериемией). Продолжительность лечения зависит от возбудителя, локализации и тяжести инфекции. Детям в возрасте 5 лет и старше препарат назначают внутрь в дозе 10 мг/кг массы тела 2 р/сут. Максимальная доза для взрослых и детей составляет 600 мг 2 р/сут. Пациентов, которым в начале терапии препарат назначали в/в, в дальнейшем можно перевести на любую лекарственную форму для приема внутрь. При этом подбор дозы не требуется, так как биодоступность при приеме внутрь составляет почти 100%. Таблетки или суспензию для приема внутрь можно принимать как во время еды, так и между приемами пищи.

Комбинированные противотуберкулезные лекарственные средства

В настоящее время используется ряд комбинированных противотуберкулезных препаратов. Создание части из них

обусловлено рекомендованными ВОЗ протоколами краткосрочной химиотерапии туберкулеза, включающей две фазы лечения: начальную и фазу продолжения. Комбинированные противотуберкулезные препараты представляют различные сочетания препаратов первой линии: ри-фампицина, изониазида, пиразинамида, этамбутола. Использование комбинированных противотуберкулезных препаратов наиболее оправданно в период амбулаторного лечения и у пациентов, которые высказывают опасение или недоверие к приему большого числа таблеток.

При приеме комбинированных противотуберкулезных препаратов следует помнить об особенностях нежелательного действия каждого из компонентов и возможности суммирования нежелательных реакций.

Комбинированные противотуберкулезные препараты следует с осторожностью назначать пациентам с заболеваниями печени, подагрой, СД, людям пожилого возраста. В процессе лечения необходим контроль за функцией печени, уровнем мочевой кислоты в плазме крови, зрением.

К комбинированным препаратам, применяемым во фтизиатрии, относят многокомпонентные лекарственные формы с фиксированными дозами отдельных веществ:

- изониазид + рифампицин;
- изониазид + этамбутол;
- изониазид + пиразинамид;
- изониазид + пиразинамид + рифампи-

цин;

- изониазид + пиразинамид + рифампи-цин + этамбутол и др.

Они не уступают по своей эффективности входящим в их состав ЛС при их раздельном применении. Использование таких препаратов сопряжено с некоторыми положительными и отрицательными моментами.

Литература

1. Диагностика и лечение туберкулеза с множественной лекарственной устойчивостью возбудителя. Методические материалы к проведению цикла тематического усовершенствования врачей. М.: Р. Валент, 2012. 656 с.

2. Клинические рекомендации по диагностике латентной туберкулезной инфекции и химиопрофилактике заболевания в группах риска у взрослых. М.: РООИ «Здоровье человека», 2017. 88 с.

3. Руководство по ведению пациентов с латентной туберкулезной инфекцией. ВОЗ, 2015. 40 с.

4. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания. ООО «НЬЮ-ТЕРРРА», 2016. 52 с.

5. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулеза органов дыхания с множественной и широкой лекарственной устойчивостью возбудителя. М., 2015. 68 с.

6. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению туберкулезного плеврита. М., 2015. 26 с.

7. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению латентной туберкулезной инфекции у детей. М.: РООИ «Здоровье человека», 2015. 36 с.

Глава 14. Острые заболевания оториноларингологического профиля в практике терапевта

Указатель описаний ЛС

Антибактериальные препараты

Аминопенициллины

Амоксициллин

Амоксициллин + клавулановая кислота

Амоксициллин + сульбактам

Цефалоспорины

Цефотаксим

Цефтриаксон

Цефтибутен

Макролиды

КларитромицинРокситромицинАзитромицинДжозамицин

Фторхинолоны

ЛевофлоксацинМоксифлоксацинГемифлоксацинЦипрофлоксацин

Местные антибактериальные средства

ФрамицетинНеомицинПолимиксин В

Полидекса с фенилэфрином♠ Бактериофаги

Бактериофаг стафилококковый

Бактериофаг стрептококковыйПиобактериофаг

Препараты анальгезирующего и антипиретического действия

Парацетамол

Ибупрофен

Мелоксикам

Кетопрофен

Флурбипрофен

Топические адреномиметики-деконгестанты

ФенилэфринНафазолинКсилометазолинОксиметазолин

Местные глюкокортикоиды

Мометазон

Гипертонические растворы стерильной морской воды *(Аквалор Протект, Аквалор форте, Аквалор Экстра форте, Аква Марис Стронг др.)*

Антигистаминные препараты

Блокаторы H_1-рецепторов

Клемастин

Лоратадин

Острый ринит

Острый ринит - заболевание, обусловленное острым воспалением слизистой оболочки полости носа, характеризующееся затруднением носового дыхания, заложенностью носа и/или выделениями из носа.

Эпидемиология

Распространенность среди населения высокая, точные данные отсутствуют. Подъем заболеваемости острым ринитом чаще наблюдается в холодное время года и совпадает с эпидемическими вспышками респираторных вирусных инфекций. Заболеваемость выше у детей и в организованных коллективах.

Этиология и патогенез

Этиология острого ринита преимущественно инфекционная: вирусная, реже - бактериальная. Заболеванию обычно предшествуют простуда, переохлаждение, контакт с инфекционным больным. Причиной острого насморка также являются воздействия на СО полости носа неинфекционных агентов: химических, термических, механических. Факторами, способствующими развитию заболевания, являются переутомление (физическое и умственное), эмоциональное напряжение, недостаточное питание, гиповитаминозы, иммуноде-фицитное состояние, производственные и бытовые вредные факторы окружающей среды. Заболевание может протекать как самостоятельно, так и в виде симптомокомплекса при инфекционных заболеваниях. Наиболее часто возникают инфекционные риниты как проявление ОРВИ. У 3-8% больных наблюдается присоединение вторичной бактериальной флоры, среди которой преобладают *Streptococcus pneumoniae, Streptococcus pyogenes, Haemophilus influenzae.* Острый ринит может наблюдаться при гриппе, менингококковой инфекции, кори, скарлатине, дифтерии, гонорее.

Острое воспаление СО полости носа при вирусной инфекции очень часто (в 87-90% по данным КТ) распространяется на СО ОНП, что обусловливает появление на рентгенограммах пристеночного понижения прозрачности. На основании этих данных инфекционный (вирусный) ринит принято считать риносинуситом.

Неблагоприятным течением острого ринита является развитие бактериального синусита и риногенных осложнений, острого среднего отита (ОСО), восходящего дакриоцистита, нисходящего воспаления СО респираторного тракта, дерматита преддверия носа и верхней губы.

Классификация

По этиологическому признаку:

1) инфекционный (вирусный, бактериальный);

2) неинфекционный.

По степени тяжести - соответственно тяжести общих симптомов:

1) легкое течение;

2) средней тяжести;

3) тяжелое течение.

Клиническая картина

Заболевание начинается остро. В течении острого ринита выделяют три стадии:

1) сухая - стадия раздражения;

2) влажная - стадия серозно-слизистых выделений;

3) нагноения - стадия слизисто-гнойных выделений.

Общие симптомы соответствуют нозологии и тяжести инфекции, симптомокомплексом которой является острый ринит. Наиболее часто острый ринит является проявлением ОРВИ, когда, как свидетельствуют данные проведенных КТ-исследований, в 87-90% наблюдений одновременно с поражением СО полости носа воспалительный процесс развивается в СО ОНП. Поэтому при ОРВИ острый ринит в настоящее время принято считать острым риносинуситом.
Сухая стадия острого ринита продолжается 1-2 дня и проявляется сухостью, ощущениями зуда, жара и напряжения в полости носа. При осмотре (передняя риноскопия) СО инфильтрирована, гиперемирована, суховата, носовые ходы сужены.

Влажная стадия длится 2-3 дня, характеризуется появлением вначале серозных (прозрачных и жидких), а затем слизистых выделений из носа. Кроме того, отмечаются чихание, выраженная заложенность носа, резкое нарушение носового дыхания, снижение обоняния (ги-поосмия), иногда вплоть до его отсутствия (аносмия). Может беспокоить снижение вкуса, закрытая гнусавость. При осмотре СО ярко гиперемирована, отечна, носовые раковины резко увеличены, носовые ходы сужены, заполнены обильными носовыми выделениями.

Стадия нагноения завершается в течение 3-4 дней, проявляется изменением отделяемого из носа, которое становится более густым, мутным, количество его уменьшается, образовываются корки. Постепенно восстанавливаются носовое дыхание, обоняние.

Во время острого ринита могут отмечаться ощущения сухости, жжения, саднения, царапанья, щекотания в глотке, гортани, что обусловлено вовлечением в воспалительный процесс нижерасположенных отделов респираторного тракта.

Длительность острого ринита обычно составляет 7-8 дней и завершается выздоровлением. При неблагоприятном течении острого ринита могут развиться серьезные осложнения. Часто повторяющиеся и длительно протекающие острые риниты характерны для ослабленных пациентов, при положительном аллергологическом анамнезе.

Особенностями острого ринита *при гриппе* являются сукровичные выделения из носа, вплоть до носовых кровотечений, значительные повреждения эпителиального слоя СО, отторгающегося пластами, геморрагии на СО носа, общие симптомы гриппозной инфекции.
Дифтерийный насморк может возникать у бациллоносителей, характеризуется слизисто-сукровичными выделениями из носа, дерматитом в области преддверия носа и верхней губы, отсутствием общей симптоматики, неэффективностью стандартного лечения острого ринита.

При длительном насморке возникают экзематозные поражения преддверия носа, кожи наружного носа и верхней губы. Одновременно может возникать конъюнктивит.

Диагностика

Диагностика острого ринита основана на наличии характерных жалоб, анамнеза, местных изменений, выявляемых при передней риноскопии.

Лабораторная диагностика имеет целью выяснение этиологии заболевания, а также выявление бактериальных очагов, не определенных клиническими методами.

Гематологическое обследование: клинический анализ крови, СРБ, прокальцито-нин, для оценки степени тяжести заболевания назначается при выраженных общих симптомах инфекционного заболевания.

Бактериологическое культуральное исследование посевов материала с СО носа для выявления бактериальных возбудителей при тяжелом и осложненном течении острого ринита.

Бактериологическое культуральное исследование посевов материала с СО глотки для выявления дифтерийной палочки при подозрении на дифтерийную этиологию заболевания. Подозрение на дифтерию основывается на совокупности данных эпидемиологического и вакцинального анамнезов, клинической симптоматики и данных осмотра ЛОР-органов.

Дифференциальная диагностика

Острый ринит инфекционного генеза следует дифференцировать с симптомо-комплексом острого ринита при гриппе, кори, дифтерии, коклюше, сифилисе, гонорее на основании характерных клинических признаков инфекционного заболевания, данных эпидемиологического анамнеза и лабораторных исследований. Эпизод острого ринита может симулировать приступ вазомоторного ринита или АР, ОС и обострение хронического синусита, для их диагностики большое значение имеет правильно собранный анамнез.

Лечение

Лечение острого ринита, как правило, амбулаторное. При выраженных общих

симптомах обосновано ограничение двигательной нагрузки. Рекомендована щадящая диета с исключением острой и раздражающей пищи. При повышении температуры тела до 38 °С и выше назначается симптоматическая системная терапия НПВП в стандартных рекомендованных дозах.

При вирусной этиологии острого ринита назначаются системные *противовирусные препараты,* препараты комплексного действия с доказанной клинической эффективностью в отношении симптомов острого ринита.

Системные *АГП* показаны на ранней стадии вирусного риносинусита (для предупреждения действия гистамина, выделяемого базофилами под воздействием различных вирусов) и у больных с атопией.

В первые дни заболевания при удовлетворительном общем состоянии можно использовать общие и ножные горячие ванны, потогонный чай, УВЧ-терапию и диатермию области носа.

Местная терапия играет важную роль в лечении острого ринита.

Пациенту необходимо *правильно освобождать полость носа от слизи:* высмаркиваться нерезко, поочередно закрывая одну ноздрю и высмаркивая слизь из противоположной. При густой слизи и корках предварительно орошают СО полости носа изотоническим растворами: 0,9% стерильным раствором натрия хлорида, стерильным гипотоническим раствором натрия хлорида, изотоническими растворами стерильной морской воды для снижения вязкости патологического отделяемого, размягчения корок.

Разгрузочная (деконгестивная, или противоотечная) терапия заключается в использовании сосудосуживающих препаратов местно и/или в составе

противопростудных средств, местном применении гипертонических растворов стерильной морской воды.

Топические адреномиметики-деконгестанты по механизму действия являются α-адреномиметиками, они могут селективно действовать на α_1- или α_2-рецепторы либо стимулировать и те и другие (табл. 14.1).

Таблица 14.1. Сосудосуживающие препараты (деконгестанты, α-адреномиметики)

α_1-Адреномиметик	α_2-Адреномиметики	α_1 + α_2-Адреномиметики	α + β-Адреномиметик
Фенилэфрин**	Оксиметазолин Ксилометазолин Нафазолин Инданазоламин^р	Псевдоэфедрин Фенилпропаноламин	Эпинефрин

Топические адреномиметики в кратчайшие сроки устраняют отек СО носа. Обязательно строгое соблюдение дозы и кратности приема. Использование деконгестантов-адреномиметиков должно быть ограниченным - не более 5-7 дней, фенилэфрина - до 10-14 дней. Чтобы избежать передозировки, необходимо учитывать наличие адреномиметиков (псевдоэфедрин, фенилпропаноламин, фенилэфрин) в составе ряда комплексных противопростудных препаратов, принимаемых внутрь. Препараты на основе фенилэфрина следует использовать при лечении детей дошкольного возраста, так как у них отсутствуют α_2-адренорецепторы и применение других вазоконстрикторов нежелательно из-за возможного токсического действия α_2-адреномиметиков. Сочетание топических деконгестантов-адреномиметиков и топических АГП усиливает противоотечный (деконгестивный) эффект при сопутствующей атопии. При густой слизи эффективен комбинированный препарат α-адреномиметика туами-ногептана сульфата с муколитическим ацетилцистеином (Ринофлуимуцил♠ - с 2 лет).

Местное применение гипертонических растворов стерильной морской воды обеспечивает противоотечное действие на СО полости носа за счет явлений осмоса.

Использование при остром рините ЛС на основе препаратов серебра (раствор серебра коллоидного - капли для носа, раствор серебра протеината - капли для носа) обосновано их комплексным антисептическим, противовоспалительным, вяжущим (уменьшение продукции слизи) действием. Однако следует точно соблюдать дозу, кратность и длительность использования в соответствии с показаниями, противопоказаниями и рекомендацией специалиста в связи с возможным развитием осложнений. Показанием к назначению является затянувшийся острый ринит, особенно в сочетании с аденоидитом и синуситом. Длительность применения чаще составляет 7 дней и не должна превышать 14 дней.

При подтвержденной бактериальной природе острого ринита показаны местно антибактериальные средства: назальный спрей с фрамицетином, неомицином, полимиксином В и фенилэфрином.

Используются также комбинированные ЛС, оказывающие местное противовоспалительное, антисептическое, деконгестив-ное и отвлекающее действие.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Осложнения острого ринита:

■ ОС;

■ нисходящий фаринголарингит, трахео-бронхит, пневмония;

■ ОСО;

■ восходящий острый дакриоцистит;

■ дерматит преддверья носа и верхней губы.

Побочные действия длительного и частого использования деконгестантов-адреномиметиков:

■ медикаментозный ринит;

■ тахифилаксия.

Побочные эффекты применения препаратов серебра:

■ аллергия на компоненты раствора (жжение, раздражение, зуд, крапивница, дерматит в области применения, АШ);

■ сухость СО;

■ аргироз;

■ сонливость;

■ ГБ;

■ гепатотоксичность - нарушение работы печени;

■ онемение кожи;

■ КМП - первичное поражение сердечной мышцы, одним из симптомов которого является аритмия.

Литература

1. Болезни и состояния ЛОР-органов. Общая врачебная практика: национальное руководство: в 2-х т. Т. II / Под ред. И.Н. Денисова, О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 888 с.

2. Гаращенко Т.И. и др. Сравнительная эффективность различных методов терапии острого инфекционного рино-синусита у детей // Вопросы практической педиатрии. 2017. Т. 12, № 6. С. 31-39.

3. Оториноларингология. Национальное руководство / Главный редактор з.д.н. РФ чл.-корр. РАН В.Т. Пальчун. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 1024 с.

4. Оториноларингология. Стандарты медицинской помощи / Сост. А.С. Дементьев, Н.И. Журавлева, С.Ю. Кочетков, Е.Ю. Чепанова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 320 с.

5. Селькова Е.П. ОРВИ и грипп: В помощь практикующему врачу / Е.П. Селькова, О.В. Калюжин. М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство», 2015. 224 с.

6. Тарасова Г.Д., Лавренова Г.В. Вирусные заболевания ЛОР-органов. Диагностика и лечение. СПб.: Изд-во «Диалог», 2016. 128 с.

Острый синусит

Острый синусит (ОС) (синоним: острый синуит) - заболевание, вызванное острым воспалением СО ОНП, длительностью не более 12 нед, характеризующееся затруднением носового дыхания, заложенностью носа и/или выделениями из носа, часто - ГБ и болью (ощущением давления) в области ОНП.

Эпидемиология

ОС регистрируется у 15% взрослого населения, чаще - у детей. ОС входит в первую десятку наиболее распространенных заболеваний в амбулаторной практике врача и занимает пятое место по частоте назначения антибиотиков.

Этиология и патогенез

Этиология ОС - чаще инфекционная и преимущественно вирусная, около 90-98% всех инфекционных поражений.

По данным КТ, у 87-90% больных ОРВИ с симптомами острого ринита выявляется пристеночное понижение прозрачности в области проекции ОНП, что свидетельствует об одновременном поражении СО и дает основание считать острое воспаление вирусной этиологии риносинуситом. Типичными возбудителями ОС являются риновирусы.

Бактериальная этиология синусита выявляется у 2-10% больных. Среди бактериальных возбудителей наиболее значимые *Streptococcus pneumoniae* (19-47%), *Haemophilus influenzae* (26-47%), ассоциация этих возбудителей (около 7%), реже - β-гемолитические стрептококки не группы А (1,5-13%), *S. pyogenes* (5-9%), не β-гемолитические стрептококки (5%), *S. aureus* (2%), *M. catarrhalis (1%), H. parainfluenzae (1%),* грамотрицательные патогены встречаются редко. Вторичная бактериальная инфекция ОНП после перенесенной вирусной инфекции верхних ДП развивается у 0,5-2% взрослых.

Грибковый ОС наблюдается редко. Возбудителями являются преимущественно грибы *Aspergillus* (чаще *A. fumigatus),* реже - *Candida, Alternaria, Bipolaris* и др. Острые инвазивные микозы обусловлены грибами семейства *Mucoraceae.*
Синусит неинфекционного генеза может вызываться аллергенами и ирритантами (раздражающими веществами) окружающей среды.

Наиболее частым путем попадания инфекции в СО ОНП является риногенный, реже - одонтогенный, травматический (при повреждении лицевой стенки), гематогенный и лимфогенный. При ОС возникают отек СО ОНП, транссудация плазмы и гиперсекреция желез, что приводит к нарушению механизма мукоцилиарного клиренса и воздухообмена в ОНП, скоплению секрета, удлинению времени контакта патогенных бактерий с клетками СО. Способствуют возникновению синусита анатомические деформации - искривление перегородки носа, буллезно измененные средние носовые раковины, стриктуры и атрезии носовых ходов, синехии в полости носа и другие. Привычка к частому высмаркиванию также является патогенетическим фактором ОС, поскольку создаваемое при высмаркивании давление, равное 60-80 мм рт.ст., достаточно для проталкивания инфицированного секрета из среднего или верхнего носовых ходов в ОНП.

Естественное разрешение острого вирусного синусита приводит к выздоровлению, как правило, в течение 1 мес. Неблагоприятным фоном развития заболевания являются сенсибилизация организма, гипотрофии, гипо- и авитаминозы, сопутствующие заболевания (СД). Максимальная длительность острого риносинусита составляет 12 нед, в течение которых должны полностью купироваться симптомы заболевания. В течении острого инфекционного риносинусита выделяют: 1) острый вирусный риносинусит - до 10 дней болезни; 2) острый поствирусный риносинусит - продолжительностью более 10 дней; 3) острый бактериальный риносинусит - характеризуется выраженностью клинических симптомов в первые 1-2 дня болезни или спустя 5-10 дней от начала заболевания.

При неблагоприятном течении возможны развитие острого отита, острого дакриоцистита, глазничных и внутричерепных осложнений, риногенного сепсиса, переход в хронический синусит. Классификация *По этиологическому признаку:* ■ инфекционный (вирусный, бактериальный, грибковый);
■ неинфекционный.

По локализации воспаления (пораженной пазухи):

■ этмоидит - воспаление СО ячеек решетчатой кости;

■ верхнечелюстной синусит (устаревшее: гайморит) - воспаление СО верхнечелюстной пазухи;

■ фронтит - воспаление СО лобной пазухи;

■ сфеноидит - воспаление СО клиновидной (устаревшее - основной) пазухи;

■ гемисинусит - одностороннее воспаление СО всех пазух: правосторонний, левосторонний;

■ пансинусит - воспаление СО всех ОНП. *По характеру воспалительного экссудата:*

■ серозный;

■ катаральный;

■ гнойный.

По степени тяжести - соответственно тяжести общих симптомов:

1) легкое течение;

2) средней тяжести;

3) тяжелое течение.

Клиническая картина

Заболевание начинается остро. Инфекционный синусит развивается на фоне ОРВИ - вирусный риносинусит или при стихании симптомов ОРВИ и даже вслед за ОРВИ - поствирусный риносинусит. Характеризуется усилением общих и местных симптомов (вторая волна). При бактериальном риносинусите клиническая симптоматика характеризуется выраженностью и большей продолжительностью при отсутствии антибактериальной терапии.

Общие симптомы проявляются выраженной ГБ, повышением температуры тела, недомоганием, общей слабостью, повышенной утомляемостью, снижением трудоспособности. ГБ разлитая или локализуется в лобной и височных областях на стороне пораженной пазухи. Для сфеноидита характерна боль в теменной области и затылке. Если отток из пазух достаточный, ГБ может отсутствовать. Для поражения задней группы ОНП (задние клетки решетчатого лабиринта, клиновидные пазухи) характерен кашель вследствие раздражения СО задней стенки глотки стекающим из носоглотки отделяемым. Выраженность общих симптомов определяет степень тяжести ОС (табл. 14.2).

Местные симптомы проявляются болью и болезненностью в проекции воспаленной пазухи. На стороне поражения наблюдаются заложенность носа, выделения из носа (слизистые или гнойные), обоняние снижено (гипосмия) или отсутствует (аносмия). Вследствие заложенности носа и нарушения аэродинамики ОНП голос приобретает носовой оттенок - закрытая гнусавость *(rhinilalia clausa).* Отмечается увеличение регионарных лимфатических узлов: поднижнечелюстных, задних шейных.
По мере выздоровления клинические симптомы полностью купируются.

Таблица 14.2. Степени тяжести течения острого синусита (Клинические рекомендации Национальной медицинской ассоциации оториноларингологов России «Принципы этиопатогенетической терапии острых синуситов», 2014 г.)

Степень тяжести	Симптомы
Легкая	Отсутствие лихорадочной реакции.

	Умеренно выраженные симптомы риносинусита (заложенность носа, выделения из носа, кашель), не влияющие или незначительно влияющие на качество жизни пациента (сон, дневная активность, ежедневная деятельность). Отсутствие ГБ в проекции ОНП. Отсутствие осложнений
Среднетяжелая	Температура не выше 38,0 °С. Выраженные симптомы риносинусита (заложенность носа, выделения из носа, кашель), умеренно или значительно влияющие на качество жизни пациента (сон, дневная активность, ежедневная деятельность). Ощущение тяжести в проекции ОНП, возникающее при движении головой или наклоне головы
Тяжелая	Температура выше 38,0 °С. Выраженные или мучительные симптомы риносинусита (заложенность носа, выделения из носа, кашель), умеренно или значительно влияющие на качество жизни пациента (сон, дневная активность, ежедневная деятельность). Периодическая или постоянная болезненность в проекции ОНП, усиливающаяся при движении или наклоне головы, перкуссии в проекции околоносовой пазухи. Наличие внутричерепных или орбитальных осложнений

Диагностика

Диагностика острого ринита основана на наличии характерных *жалоб, анамнеза, местных изменений,* выявляемых при наружном осмотре лица, пальпации регионарных лимфатических узлов и передней риноскопии.

При *наружном осмотре* может определяться реактивный отек век и пастозность мягких тканей лица в области переносья, проекции лобных пазух, реже - в проекции верхнечелюстных пазух. Увеличены поднижнечелюстные и/или задние шейные лимфатические узлы. При развитии глазничных и внутричерепных осложнений - признаки абсцесса век, флегмоны глазницы, ретробульбарного неврита, тромбоза кавернозного синуса, менингита, менингоэнцефалита, абсцесса мозга.

Передняя риноскопия позволяет увидеть гиперемированную и отечную СО полости носа, увеличенный в размерах передний конец нижней носовой раковины, суженные носовые ходы, заполненные носовым отделяемым (серозным, слизистым, гнойным). Важными признаками являются изменения в области среднего носового хода в виде отека СО, слизисто-гнойного отделяемого. При блоке соустий и большой вязкости отделяемого патологическое отделяемое в полости носа может отсутствовать, что не исключает заболевания. Для лучшей визуализации среднего носового хода и уменьшения выраженности отека в области естественных соустий ОНП целесообразно выполнить анемизацию (уменьшение кровенаполнения) СО путем воздействия водными растворами деконгестантов-адреномиметиков (сосудосуживающих капель или спреев).

Дополнительный осмотр глотки (фарингоскопия) позволит наблюдать стекание слизи по задней стенке глотки (при одностороннем процессе - со стороны поражения) и обусловленные этим раздражением изменения СО глотки.

Лабораторная диагностика имеет целью уточнение степени тяжести воспалительного процесса, наличия риногенных глазничных и внутричерепных осложнений, других недиагностированных воспалительных очагов. Гематологическое обследование: клинический анализ крови, СРБ, прокальцитонин назначается для оценки степени тяжести заболевания при выраженных общих симптомах. Биохимическое общетерапевтическое обследование показано пациентам с клиническими симптомами тяжелой острой респираторной инфекции, аденовирусной инфекции.

Бактериологическое культуральное исследование посевов материала со СО носа для выявления бактериальных возбудителей целесообразно выполнять при тяжелом

и осложненном течении ОС до начала приема антибактериальных препаратов. Забор материала для исследования производится из околоносовой пазухи при пункции или, что допустимо, из среднего носового хода, не прикасаясь тампоном в коже и волоскам преддверья носа. Поэтому забор материала для посева при ОС должен выполняться оториноларингологом или врачом общей практики.

Дополнительными инструментальными методами диагностики ОС являются оптическая эндоскопия полости носа с помощью жестких и гибких эндоскопов, диафаноскопия, УЗИ, рентгенография, КТ, диагностическая пункция и зондирование ОНП.

Дифференциальная диагностика

ОС дифференцируют с невралгией средней и верхней ветвей тройничного нерва, парестезиями, патологией зубов верхней челюсти, симптоматической ГБ сосудистого генеза.

Лечение

Лечение ОС преимущественно амбулаторное; при среднетяжелом, тяжелом течении, развитии осложнений, тяжелой сопутствующей патологии - стационарное. *Показаниями для госпитализации больных ОС* являются:

■ тяжелое клиническое течение ОС, подозрения на осложнения;

■ ОС на фоне тяжелой сопутствующей патологии или иммунодефицита;

■ невозможность проведения в амбулаторных условиях специальных инвазивных манипуляций;

■ социальные показания. Противовирусные препараты при

остром вирусном риносинусите рекомендованы в комплексном лечении ОРВИ. Возможно применение препаратов природного происхождения с доказанной противовирусной активностью.

Системная антибактериальная терапия назначается при остром бактериальном синусите и обоснована наличием следующих показаний:

1) симптомы инфекции верхних ДП не купируются, или отсутствует положительная динамика в течение 10 дней, или большинство симптомов, присутствовавших на момент начала заболевания, - ринорея, назальная обструкция, ночной кашель, лихорадка - сохраняются более 10 дней;

2) выраженные симптомы на момент начала заболевания - высокая лихорадка, наличие гнойного отделяемого из носа, болезненность в области проекции ОНП, которые сохраняются в течение 3-4 дней, что повышает риск риногенных внутричерепных осложнений;

3) симптомы вирусной инфекции верхних ДП полностью или частично купировались в течение 2-3 дней, однако вновь отмечается рецидив с возобновлением всех симптомов.

Антибактериальная терапия назначается эмпирически (табл. 14.3) при среднетяжелой, тяжелой форме ОС; при легкой форме ОС - только в случаях рецидивирующей инфекции верхних ДП и клиниче-

ской симптоматике ≥5-7 дней, а также при тяжелой сопутствующей соматической патологии (СД) и у иммунокомпромети-рованных пациентов.

Рекомендуемая длительность системной антибактериальной терапии у взрослых с неосложненными формами ОС 7 дней, с осложненными формами - 10-14 дней.

Критериями эффективности системной АБТ при остром бактериальном синусите являются уменьшение выраженности основных симптомов синусита (локальной боли или дискомфорта в проекции пораженного синуса, выделений из носа), нормализация температуры тела и общего состояния больного. При отсутствии заметного клинического эффекта в течение 3 дней, не дожидаясь окончания курса терапии, следует заменить препарат.

Мукоактивная терапия - применение медикаментов с дифференцированным действием на продукцию секрета, направленное на уменьшение вязкости слизи и улучшение функции ресничек, - муко-литических, секретомоторных и секрето-литических препаратов позволяет восстановить нарушенную дренажную функцию и улучшить мукоцилиарный транспорт.

*Ацетилцистеин*** обладает прямым му-колитическим эффектом, разрывая цепочки мукопротеиновой слизи. Помимо прямого муколитического действия, ацетилцистеин обладает еще антиоксидантным, детокси-кационным и противовоспалительным эффектами, что важно при лечении синусита. Препараты ацетилцистеина входят в современные российские стандарты терапии острого и хронического синусита.

Карбоцистеин обладает муколитическим действием, за счет активации сиа-ловой трансферазы - фермента бокаловидных клеток СО - воздействует на гель-фазу отделяемого, снижает поверхностное натяжение слизи, разжижает как мокроту, так и носоглоточный секрет, восстанавливает их вязкость и эластичность.

Таблица 14.3. Рекомендуемые антибактериальные препараты и режимы лечения острого бактериального риносинусита у взрослых

Показание	Препараты выбора	Альтернативные препараты
Стартовая эмпирическая терапия	Амоксициллин внутрь 500-1000 мг 3 р/сут	Амоксициллин + клавулановая кислота внутрь 625 мг 3 р/сут или 1000 мг 2 р/сут *или* 2125* мг 2 р/сут *или* Амоксициллин + сульбактам 250-500 мг 3 р/сут или 1000 мг р/сут. Цефдиторен внутрь 200 мг 2 р/сут. Цефуроксим аксетил внутрь 250-500 мг 2 р/сут. Цефиксим внутрь 400 мг 1 р/сут
Аллергия на β-лактамы	Джозамицин внутрь 1000 мг 2 р/сут. Кларитромицин внутрь 250-500 мг 2 р/сут. Левофлоксацин внутрь 500 мг 1 р/сут. Моксифлоксацин внутрь 400 мг 1 р/сут. Гемифлоксацин внутрь 320 мг 1 р/сут. Азитромицин внутрь 500 мг 1 р/сут	
Риск антибактериальной резистентности* или неэффективность стартовой терапии	Амоксициллин + клавулановая кислота внутрь 625 мг 3 р/сут или 1000 мг 2 р/сут или 2125 мг 2 р/сут. Цефдиторен внутрь 200 мг 2 р/сут	Левофлоксацин внутрь 500 мг 1 р/сут. Моксифлоксацин внутрь 400 мг 1 р/сут. Гемифлоксацин внутрь 320 мг 1 р/сут
Тяжелое течение, требующее госпитализации	Клиндамицин внутримышечно, 150-450 мг 3 р/сут, в течение 7-10 дней	

* Риск антибактериальной резистентности: регионы с высокой частотой (>10%) распространенности инвазивных штаммов пенициллин-нечувствительных пневмококков, пациенты с тяжелой сопутствующей патологией, иммунодефицитом, получавшие антибактериальные препараты в течение предшествующих 6 нед или госпитализированные в течение предшествующих 5 сут, проживающие в «закрытых» учреждениях.

Препарат растительного происхождения *Синупрет** (содержит корень генцианы, цветы примулы, траву щавеля, цветы бузины, траву вербены) обладает противовоспалительным, антивирусным и иммуномодулирующим действием, что положительно сказывается на динамике лечения синусита любой формы - от катаральных проявлений до гнойных

Миртол стандартизированный - комплексный препарат с муколитическим, секретолитическим, секретомоторным действием; включен в Европейские рекомендации по лечению риносинуситов 2012 г. (European Position Paper on Rhinosinusitis and Nasal Polyps 2012 - EPOS 2012); единственное ЛС растительного происхождения, включенное в российские стандарты по лечению синусита у взрослых и детей.

Комплексный препарат, восстанавливающий мукоцилиарный клиренс и нормализующий дренаж ОНП, *Циннабсин*• содержит природные компоненты, действующие системно и обладающие высокой тропностью к СО носоглотки и ОНП. Оказывает воздействие на ведущие звенья патогенеза риносинусита: снимает блок соустий, оказывает секретолитическое, секретомоторное, противовоспалительное действие, способствует восстановлению активности мерцательного эпителия и повышению местного иммунитета. Пре-пар0ат предотвращает развитие осложнений острого риносинусита, хорошо сочетается с антибактериальными препаратами и другими медикаментами, применяемыми для лечения риносинуситов.

Антигистаминная терапия показана при возникновении ОС на фоне АР, при инфекционном синусите в ранней стадии вирусной инфекции, когда блокада H_1-рецепторов предупреждает действие гистамина, выделяемого базофилами под воздействием различных вирусов (респираторно-синцитиальный, парамиксо-вирус).

Местная терапия острого риносинусита имеет большое значение, поскольку ЛС доставляется непосредственно к очагу воспаления, воздействуя патогенетически и симптоматически. Следует уделять внимание очищению полости носа (см. раздел

«Острый ринит»), проведению элиминационно-ирригационной терапии. Это позволяет подготовить СО к воздействию ЛС и снижает риск его передозировки и возникновения побочных явлений.
Элиминационно-ирригационная терапия при ОС аналогична той же терапии при остром рините (см. раздел: Острый ринит, лечение).

Местная АБТ при ОС может назначаться в комплексе с системным применением антибиотиков, а в некоторых случаях как альтернативный метод назначению системной АБТ. Назначаются официналь-ные средства на основе фрамицетина, неомицина и полимиксина В *(Полидекса с фенилэфрином•).* Необходимо следовать рекомендациям официальной инструкции к препаратам, строго придерживаться дозы, режима и длительности применения. Не рекомендуется использовать местно не предназначенные для этого ЛС.

Местная терапия с использованием бактериофагов рекомендована больным ОС, вызванным резистентными возбудителями, а также при индивидуальной непереносимости антибиотиков. Рекомендуются *бактериофаг стафилококковый*, *бактериофаг стрептококковый*, *пиобактериофаг.* Механизм действия бактериофагов строго специфичен, каждая клетка взаимодействует с определенным видом бактерий, размножаясь внутри клетки и вызывая ее лизис. *Пиобактериофаг* обладает также противовоспалительными и иммунотропными свойствами.

Разгрузочная терапия предполагает использование деконгестантов топического и системного действия для уменьшения отека СО носа и купирования блока соустий ОНП. С этой целью используются топические адреномиметики-декон-гестанты (фенилэфрин, нафазолин, кси-лометазолин, оксиметазолин и др.), которые в кратчайшие сроки устраняют отек СО носа. Для предупреждения побочного действия адреномиметиков важно придерживаться официальных рекомендаций использования. С той же целью можно применять комбинированные ЛС. Так, добавление к адреномиметику стерильной морской воды (препарат *ксилометазолин)*

способствует поддержанию нормального физиологического состояния СО полости носа, разжижению слизи и нормализации ее выработки в бокаловидных клетках СО носовой полости. Содержащиеся в морской воде микроэлементы улучшают функцию мерцательного эпителия, что позволяет снизить побочные местные реакции, такие как раздражение и/или сухость СО.

С деконгестивной целью возможно использование гипертонических растворов стерильной морской воды *(Аквалор Про-тект, Аквалор форте, Аквалор Экстра форте, Аква Марис Стронг).*

Местные ГК при ОС назначаются для улучшения функциональной способности соустьев ОНП. Они подавляют развитие отека СО, выход жидкости из сосудистого русла, предупреждают эозинофильное воспаление и деградацию иммуноглобулинов, уменьшают эффект нейрогенных факторов воспаления. Воздействуя на бактериальные факторы, провоцирующие риносинусит, топические ГК опосредованно уменьшают бактериальную колонизацию. В настоящее время в России зарегистрированы пять видов ГК для местного применения: беклометазон, будесонид, флутиказон, мометазон и флутиказона фуроат. Из них только мометазон зарегистрирован в России в качестве терапевтического средства в качестве монотерапии при острых неосложненных синуситах без признаков бактериальной инфекции, а также для комбинированной терапии обострений хронических синуситов.

Дополнительные методы лечения острого бактериального риносинусита:

- пункция;
- зондирование;
- дренирование с помощью синус-катетера ЯМИК;
- физиотерапия.

Пункция, зондирование, дренирование (с использованием синус-катетера ЯМИК) ОНП выполняются оториноларингологом и позволяют получить содержимое непосредственно из пораженной пазухи, в короткие сроки купировать блок естественных соустий, удалить патологическое содержимое, выполнить промывание и ввести лекарственный препарат.

Физиотерапевтические методики (электро-, магнито-, лазеро-, вибротерапия, тепловые процедуры и др.) назначаются по рекомендации физиотерапевта с учетом локализации поражения и степени выраженности общих и местных признаков воспаления.

Хирургическое вскрытие пораженных ОНП для обеспечения их стойкого дренирования показано больным ОС при наличии глазничных или внутричерепных осложнений ОС, осуществляется в оториноларингологическом стационаре. При необходимости одновременного выполнения внутриглазничных и внутричерепных хирургических вмешательств операция выполняется с участием хирурга-офтальмолога и нейрохирурга. При наличии соответствующего оборудования производятся щадящие эндоскопические хирургические вмешательства на ОНП.

Неотложные состояния

К неотложным состояниям относят тяжелое общее состояние больного ОС, развитие глазничных и внутричерепных ри-ногенных осложнений.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Осложнениями ОС являются ОСО, восходящий дакриоцистит, глазничные и внутричерепные осложнения, хронический синусит.

Риногенные глазничные осложнения.

■ Периостит стенки глазницы.

■ Отек века.

■ Абсцесс века.

■ Флегмона глазницы.

■ Ретробульбарный неврит. *Риногенные внутричерепные осложнения.*

■ Флебит и флеботромбоз синусов мозговых оболочек (чаще кавернозного).

■ Суб- и эпидуральный абсцессы.

■ Менингит.

■ Энцефалит.

■ Абсцесс вещества мозга (чаще лобной доли).

Побочные эффекты лечения. Те же, что при остром рините

Литература

1. Богомильский М.Р. Болезни уха, горла и носа при ОРЗ у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 128 с.

2. Болезни и состояния ЛОР-органов. Общая врачебная практика: национальное руководство: в 2-х т. Т. II / Под ред. И.Н. Денисова, О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 888 с.

3. Лопатин А.С. Справочник оториноларинголога / А.С. Лопатин, А.В. Вар-вянская, Г.Р. Каспранская. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 336 с.

4. Острый синусит: методические рекомендации / Под ред. С.В. Рязанцева. СПб.: Полифорум Групп, 2018. 36 с.

5. Оториноларингология. Национальное руководство / Главный редактор з.д.н. РФ чл.-корр. РАН В.Т. Пальчун. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016.1024 с.

6. Оториноларингология: учебник / Под ред. С.А. Карпищенко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 464 с.

Острый тонзиллит (ангина)

Острый тонзиллит (ангина) - инфекционное заболевание, проявляющееся *острым воспалением* одного или нескольких элементов лимфаденоидного глоточного кольца - *миндалин* и общими симптомами.

Широко распространенный термин *«ангина»* происходит от латинского *«ango»* - сжимать, душить, что *не является точным,* так как острое воспаление миндалин очень редко (кроме токсической формы дифтерии глотки) сопровождается удушьем. В настоящее время предлагается отказаться от термина «ангина» и использовать более точное понятие «острый тонзиллит». В последние годы в научной литературе стал употребляться термин «острый тонзиллофарингит» для обозначения одновременно протекающей острой патологии нёбных миндалин и СО глотки.

Наиболее часто при острым тонзиллите наблюдается острое воспаление нёбных миндалин, в раннем детском возрасте - чаще глоточной (острый аденоидит, или ретроназальная ангина), в пожилом возрасте и при удаленных нёбных миндалинах -

лимфаденоидных образований боковых столбов глотки (боковой фарингит), язычной миндалины (ангина язычной миндалины).

Эпидемиология

Заболеваемость острым тонзиллитом высокая, различается в регионах с разной плотностью населения, зависит от климатических, экологических, санитарно-гигиенических условий, выше у городского населения, детей и людей активного трудоспособного возраста (75% больных имеют возраст до 30 лет). По числу дней нетрудоспособности среди всех заболеваний острый тонзиллит находится на третьем месте. *Обращаемость* за медицинской помощью по поводу ангин соответствует 50-60 на 1000 населения. Подъем заболеваемости наблюдается в осенне-зимний период.

Источником заражения чаще является больной человек. *Пути передачи* инфекции: воздушно-капельный, контактно-бытовой (при использовании общей посуды, предметов личной гигиены, при поцелуе), алиментарный (через продукты питания - молоко, мясо, напитки). Наибольшая опасность передачи заболевания - в первые дни, при бактериальном тонзиллите может сохраняться после выздоровления 10 дней и более. Возможно начало заболевания в виде *аутоинфекции* при активизации возбудителей в организме человека, чему способствуют наличие очагов инфекции (кариозные зубы, гингивиты, стоматиты, синуситы, хронический тонзиллит, аденоидит), отсутствие должной физической активности, стрессы, хроническая усталость, нерациональное питание, вредные производственные факторы, плохая экология, сопутствующие болезни и другое. В зоне риска находятся жители мегаполисов, большие коллективы (детские сады, школы, производственные цеха), создающие условия из-за тесного контакта людей, быстрого массового распространения инфекции.

Этиология и патогенез

Этиология острого тонзиллита вирусная, бактериальная, грибковая.

Первостепенное значение имеет БГСА *(Streptococcus pyogenes),* поскольку является наиболее частым среди бактериальных возбудителей, и его повреждающим действием на ткани организма обусловлено возникновение так называемых ранних и поздних тонзиллярных осложнений. БГСА-тонзиллофарингиты выявляются у 5-15% детей и 20-30% взрослых пациентов.

Среди других бактериальных возбудителей при остром тонзиллите выделяют стрептококки групп С, G, *Streptococcus pneumoniae, Arcanobacterium haemolyticum,* анаэробы, *Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia pneumoniae, E. coli,* симбиоз *Fusobacterium* и спирохеты полости рта.

Острое поражение миндалин наблюдается при инфекционных заболеваниях (дифтерии, скарлатине, туляремии, брюшном тифе, сифилисе, гонорее) и заболеваниях системы крови (агранулоци-тоз, лейкозы, алиментарно-токсическая алейкия).

У 10% больных острым тонзиллитом высевается грибковая флора, представленная в 93% грибами рода *Candida.*

Острый тонзиллит может возникнуть вследствие внешней инвазии возбудителя или активизации собственной микрофлоры миндалин, зубов, полости рта, ОНП - так называемой аутоинфекции. При обоих вариантах в возникновении острого тонзиллита важную роль играет измененная реактивность макроорганизма. Факторами, способствующими снижению местных и общих защитных механизмов, являются снижение адаптационных способностей к общему и/или местному

воздействию холодом, резкие колебания климатических характеристик, экологические загрязнения, стрессовые ситуации, физические и психические перегрузки, нарушение питания, гиповитаминозы (особенно С и В), местное повреждение при травме, нарушение носового дыхания.

Патогенез острого тонзиллита заключается в развитии местных и общих реакций воспаления. В СО и паренхиме пораженной миндалины развиваются нарушения гемо- и лимфомикроцирку-ляции, стаз и тромбоз с последующим образованием микронекрозов. В зависимости от выраженности и преобладающей локализации воспалительных изменений выделяли катаральный, фолликулярный, лакунарный острый тонзиллит (или ангину). При значительных деструктивных процессах возникают язвенно-некротические формы с образованием на поверхности фибринозных налетов (язвенно-некротическая ангина), участков обширных воспалительных инфильтратов тонзиллярной и паратонзиллярной ткани с абсцедированием (флегмонозная ангина). В настоящее время считается, что разделение острых тонзиллитов (ангин) на указанные патоморфологические формы по данным фарингоскопической картины не коррелирует с этиологией заболевания и имеет небольшое дифференциально-диагностическое значение.
Благоприятное течение острого тонзиллита приводит к выздоровлению через 7-12 дней. При вирусной этиологии выздоровление наступает независимо от проводимого лечения. Стрептококковый острый тонзиллит может завершиться самостоятельно, однако при отсутствии антибактериальной терапии высок риск развития осложнений: ранних, обусловленных наличием острого воспалительного процесса в миндалинах, и поздних, связанных с последствиями перенесенной БГСА-инфекции.

Ранние осложнения представляют собой распространение местного воспалительного процесса за пределы миндалины: в паратонзиллярную клетчатку - паратонзиллит (перитонзиллит, J36) и пара-тонзиллярный абсцесс (перитонзилляр-ный абсцесс, J36), боковое клетчаточное пространство шеи - латерофарингеаль-ный абсцесс (парафарингеальный абсцесс, J39.0), заднее средостение - тонзилло-генный медиастинит, сосудистое русло - тонзиллогенный сепсис. Возможно развитие гнойного воспаления тонзиллярных и шейных лимфатических узлов.

«Поздние» осложнения представляют аутоиммунные поражения сердца, почек, суставов, кожи, обусловленные особенностями реагирования тканей сенсибилизированного организма на повреждающее действие антигенных факторов и токсинов β-гемолитического стрептококка группы А. Формирование БГСА-опосредован-ных заболеваний внутренних органов может происходить и при отсутствии эпизода острого тонзиллита.

При незавершенности процесса воспаления развивается хронический тонзиллит.

Классификация

По виду возбудителя.

1. Острый стрептококковый тонзиллит.

2. Острый тонзиллит, вызванный другими уточненными возбудителями (нестрептококковый).

3. Острый тонзиллит неуточненный. *По степени тяжести - соответственно тяжести общих симптомов.*

1. Легкое течение.
2. Средней тяжести.

3. Тяжелое течение.

По клинико-морфологическим признакам (по форме). Типичные формы.

1. Катаральный.

2. Фолликулярный.

3. Лакунарный. Нетипичные формы.

1. Язвенно-пленчатый.

2. Язвенно-некротический.

По патогенезу.

1. Первичный.

2. Вторичный:

а) при инфекционных заболеваниях;

б) при заболеваниях систем крови.

В патогенезе и клинической картине острого первичного тонзиллита поражение миндалин и обусловленные этим поражением симптомы являются ведущими, в то время как острые вторичные тонзиллиты являются симптомокомплексом основного заболевания и развиваются не у всех больных, например, дифтерия может протекать с поражением носа, гортани, кожи и не затрагивать миндалины.

Инфекционные заболевания, при которых может возникнуть острый вторичный тонзиллит: дифтерия, скарлатина, туляремия, брюшной тиф, сыпной тиф, корь, краснуха, ветряная и натуральная оспа, сифилис, туберкулез.

Заболевания системы крови, при которых может возникнуть острый вторичный тонзиллит: инфекционный мононуклеоз, агранулоцитоз, алиментарно-токсическая алейкия, лейкозы.

По локализации.

1. Острый тонзиллит (обычно подразумевается поражение нёбных миндалин).

2. Острый аденоидит (ретроназальная ангина, поражение глоточной миндалины).

3. Острый тонзиллит язычной миндалины (ангина Людвига).

4. Острый тонзиллит трубно-глоточных складок (боковых валиков, или боковых столбов, глотки, особенно у пациентов, перенесших двустороннюю тонзиллэктомию).

По наличию осложнений.

1. Неосложненный острый тонзиллит.

2. Осложненный острый тонзиллит.

Клиническая картина

Заболевание *начинается остро:* резко ухудшается самочувствие, появляется выраженная общая слабость, повышается температура тела, возникает сильная боль в горле. В клинической картине острого тонзиллита выделяют общие и местные симптомы.

Общие симптомы соответствуют выраженности интоксикации. Беспокоят общее недомогание, разбитость, ГБ, лихорадка (при катаральной форме - обычно до 38 °С, при фолликулярной и лакунарной - до 40 °С и выше), озноб. Могут быть боль в области суставов и поясницы, у детей - рвота, явления менингизма, помрачение сознания. У пациентов с вторичными тонзиллитами определяются симптомы

основного заболевания, проявлением которого является острый тонзиллит (дифтерии, скарлатины, кори и др.).

Среди *местных симптомов* основными являются боль в горле, изменения со стороны миндалин и регионарных лимфатических узлов. Боль в горле при остром тонзиллите, как правило, симметричная, постоянная, усиливается при глотании, с возможной иррадиацией в уши. Беспокоит чувство «распухания» в глотке, проглатывание пищи, воды, слюны резко затруднено. Может наблюдаться нарушение речи, которая становится невнятной с гнусавым оттенком. Отмечается болезненность в области шеи, усиливающаяся при поворотах головы. Увеличены и болезненны регионарные лимфатические узлы - тонзиллярные, или углочелюст-ные, шейные.

Изменения миндалин оцениваются при выполнении орофарингоскопии/мезофа-рингоскопии.

Длительность лихорадочного периода соответствует тяжести острого тонзиллита: при легком - 2-4 сут, среднетяжелом - 4-5 сут, тяжелом - до 5-7 сут. Колебания температуры в утренние и вечерние часы могут составлять 1-2 °С. Длительность заболевания колеблется от 5-7 сут до 10-14 сут.

При остром вирусном тонзиллите у подавляющего большинства иммунокомпетентных пациентов прогноз благоприятный (при неосложненных формах самостоятельное выздоровление наступает независимо от проводимого лечения). При остром стрептококковом тонзиллите прогноз благоприятный при условии своевременно начатого и адекватно проведенного лечения. Острый тонзиллит на фоне первичного или вторичного иммунодефицита (в том числе ВИЧ-инфекции) и у больных СД может протекать молниеносно с быстрым развитием осложнений и привести к летальному исходу. При неблагоприятном течении заболевания возможно развитие ранних и поздних симптомов, формирование хронического тонзиллита.

Диагностика

Диагностика острого тонзиллита основана на наличии характерных жалоб, данных анамнеза, изменений при фарингоскопии.

■ При катаральном остром тонзиллите (катаральная ангина), наиболее легкой форме заболевания, нёбные миндалины умеренно инфильтрированы, СО миндалин, нёбных дужек, нёбного язычка гиперемирована и умеренно отечна. Увеличены и умеренно болезненны регионарные (тонзиллярные, или углоче-люстные) лимфатические узлы, у детей могут вовлекаться и верхние шейные лимфатические узлы.

■ При фолликулярном остром тонзиллите (фолликулярная ангина) нёбные миндалины резко увеличены, уплотнены, интенсивно гиперемированы, на поверхности видны округлые, бело-желтоватые точечные возвышения - нагноившиеся фолликулы, просвечивающие через СО миндалины. СО нёбных дужек, нёбного язычка гиперемирована и отечна. Увеличены и болезненны тонзиллярные (углочелюстные), верхние шейные лимфатические узлы.

■ При лакунарном остром тонзиллите (лакунарная ангина) нёбные миндалины резко увеличены, плотные, интенсивно гиперемированы, в области тонзиллярных ямок (устьев лакун миндалин) бело-желтые рыхлые налеты в виде островков, которые, распространяясь по складкам миндалины, могут сливаться и покрывать всю свободную поверхность миндалины, становясь более плотными, однако никогда не выходят за пределы

пораженной миндалины, не захватывают нёбную дужку и нёбный язычок, в отличие от дифтерийного поражения и язвенно-некротической ангины Симановского-Плаута-

Венсана. Тонзиллярные (углочелюстные), шейные лимфатические узлы увеличены, резко болезненны при пальпации, поворотах и наклонах головы. Морфологические (фарингоскопические) местные признаки в виде катарального, фолликулярного, лакунарного острого тонзиллита не коррелируют с этиологией заболевания и не могут быть основанием для дифференциальной диагностики вирусного и бактериального поражений. Манифестация форм острого тонзиллита - катаральной, фолликулярной, лакунарной - рассматривается как единый патологический процесс, который может прогрессировать или остановиться на одной из форм. Тем не менее нельзя полностью отрицать целесообразность использования некоторых характерных сочетаний признаков острых тонзиллитов (ангин).

■ Язвенно-пленчатый острый тонзиллит возникает при заболевании, вызванном симбиозом веретенообразной палочки - *Fusobacterium fusiforme* и спирохеты полости рта - *Spirochaeta vincentii* (фузоспирохетозная ангина, ангина Симановского-Плаута-Венса-на), и проявляется образованием легко снимающихся пленчатых налетов, под которыми обнаруживается кровоточащая эрозия или язва, вновь быстро покрывающаяся пленкой. Поражение чаще одностороннее, может распространяться на окружающие ткани и надкостницу. Тонзиллярные (угло-челюстные) лимфатические узлы увеличены, болезненны. Общее состояние страдает нерезко. Имеются данные о сочетании с дифтерией у 10% больных. Пленчатые налеты на миндалинах могут возникать при дифтерии, заболеваниях, вызванных пневмококком, гонококком, *Klebsiella pneumoniae.*

■ Язвенно-некротическое поражение несвойственно обычному (банальному) острому тонзиллиту, возникает при поражении миндалин у больных с заболеваниями системы крови, характеризуется появлением участков некроза, язв, покрытых серо-черным экссудатом, сопровождается сильной болью в шее и при глотании, неприятным запахом изо рта, регионарные лимфатические узлы не увеличены. Любое язвенное поражение ротоглотки должно вызвать подозрение на сифилис.

При первичных острых тонзиллитах большое значение имеет этиологическая диагностика БГСА-инфекции как в плане выработки лечебной тактики, так и прогноза заболевания. В течение последних десятилетий был предложен ряд ориентировочных клинических шкал оценки (в баллах) вероятности стрептококковой инфекции и, соответственно, определения показаний к системной антибактериальной терапии: шкалы Walsh, Breese, Centor, McIsaac (табл. 14.4).

Однако опыт использования подобных шкал продемонстрировал их неточность. Важно проводить комплексную оценку симптомов (табл. 14.5), включая налеты на миндалинах.

Изолированная оценка наличия того или иного симптома не позволяет дифференцировать вирусную и бактериальную этиологию заболевания. Точная верификация диагноза должна включать этиологическую расшифровку (отсутствие или наличие БГСА).

Лабораторная диагностика имеет целью выяснение этиологии заболевания (первостепенная задача - установление возможности стрептококковой инфекции), а также бактериальных очагов, не определенных клиническими методами.

■ Экспресс-диагностика острого стрептококкового поражения. Рекомендуется использовать тесты II поколения, основанные на ИФА или иммунохроматогра-фии.

■ Бактериологическое культуральное исследование посевов материала со СО глотки для выявления БГСА при невозможности проведения экспресс-диагностики с помощью тестов II поколения.

■ Бактериологическое культуральное исследование посевов материала со СО

глотки для выявления дифтерийной палочки при подозрении на дифтерийную этиологию заболевания.

■ Гематологическое обследование (клинический анализ крови, СРБ, про-кальцитонин) для оценки степени тяжести заболевания и проведения дифференциальной диагностики с заболеваниями, сопровождающимися тонзиллярным синдромом (см. раздел 22.1.3).

■ Общий анализ мочи при подозрении на стрептококковый тонзиллит.

■ Уровень АСЛО сыворотки крови. Не рекомендуется исследование уровня АСЛО при остром тонзиллите/тонзиллофарингите, так как результат может быть использован только для ретроспективной диагностики.

Таблица 14.4. Шкала оценки вероятности стрептококковой этиологии острого тонзиллофарингита по McIsaac

Критерий		Оценка
Температура тела более 38 °С		1
Отсутствие кашля		1
Увеличение и болезненность шейных лимфатических узлов		1
Отечность нёбных миндалин и наличие экссудата		1
Возраст	3-14 лет	1
	15-44 лет	0
	45 лет и старше	-1
Количество баллов	Риск БГСА-инфекции, %	Тактика
0	1-2	Нет необходимости в дальнейшем исследовании и лечении
1	5-10	
2	11-17	Бактериологическое исследование мазка, антимикробная терапия при положительном результате
3	18-35	
≥4	36-53	Эмпирическое лечение (при высокой лихорадке, плохом общем состоянии и недавнем начале) или микробиологическая диагностика

Таблица 14.5. Наиболее типичные эпидемиологические и клинические признаки, сочетающиеся с острым стрептококковым и вирусным тонзиллофарингитом (IDSA)

Острый стрептококковый тонзиллофарингит	Острый вирусный тонзиллофарингит
Внезапный дебют боли в горле. Возраст 5-15 лет. Лихорадка. ГБ. Тошнота, рвота, боль в животе. Изолированные признаки воспаления в ротоглотке. Островчатый налет на миндалинах. Петехиальная энантема на мягком нёбе. Переднешейный лимфаденит. Наибольшая распространенность зимой и ранней весной. Анамнез контакта с больным стрептококковым острым тонзиллофарингитом Скарлатиноподобная сыпь	Конъюнктивит. Острый ринит. Кашель. Диарея. Осиплость. Единичные афты полости рта. Вирусная экзантема

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика проводится по патогенетическому признаку (первичный острый тонзиллит или вторичный как симптомокомплекс при инфекционном заболевании или заболевании системы крови), среди первичных тонзиллитов - по этиологии (стрептококковый, бактериальный нестрептококковый, вирусный, грибковый).

Показания к консультациям других специалистов:

■ инфекциониста - при подозрении на другое инфекционное заболевание;

■ гематолога - при подозрении на заболевание системы крови;

■ дерматовенеролога - при подозрении на сифилис, гонорею;

■ оториноларинголога - при подозрении на осложнение («раннее») острого тонзиллита;

■ терапевта, ревматолога - при подозрении на осложненное течение.

Лечение

Целью лечения является эрадикация бактериального возбудителя, уменьшение выраженности симптомов интоксикации, купирование местных воспалительных явлений, профилактика развития осложнений, предупреждение распространения заболевания среди окружающих.

При легкой степени острого первичного тонзиллита лечение проводится амбулаторно при условии соблюдения домашнего режима, надлежащего ухода и выполнения санитарно-гигиенических мероприятий для профилактики распространения инфекции. *Обязательной госпитализации* подлежат:

1) больные со среднетяжелыми, тяжелыми и осложненными формами острого тонзиллита, требующие круглосуточного наблюдения и проведения инфузионной терапии;

2) больные, у которых имеются сопутствующие (фоновые) заболевания и возможно развитие декомпенсации, обусловленной острым тонзиллитом;

3) больные из учреждений с круглосуточным пребыванием (интернаты, воинские части, тюрьмы и т.п.);

4) больные из семей, где имеются дети в возрасте до 10 лет, ранее не болевшие скарлатиной, при подтверждении с помощью экспресс-теста БГСА этиологии острого тонзиллита;

5) больные при невозможности осуществления изоляции и надлежащего ухода на дому;

6) больные из семей, где имеются лица, работающие в детских дошкольных учреждениях, хирургических и родильных отделениях, детских больницах и поликлиниках, молочных кухнях, при невозможности их изоляции от больного. *Системная антибактериальная терапия* при остром стрептококковом тонзиллите проводится в соответствии с принципами рациональной АБТ на основе стандарта оказания медико-санитарной помощи и клинических рекомендаций (табл. 14.6). Выбор препарата, способа, дозировки и длительности проведения терапии зависит от тяжести состояния, возраста, анамнеза, эпидемиологических данных, сопутствующих заболеваний, предшествующего применения антибактериальных препаратов.

Для эффективной эрадикации БГСА и полноценной эффективности постстрептококковых заболеваний необходим 10-дневный курс АБТ, за исключением

азитромицина, особенности фармакоди-намики которого позволяют применять его в течение 5 сут. Начало антибактериальной терапии на 2-й и 3-й дни острого стрептококкового тонзиллита (что может быть обусловлено ожиданием результатов бактериологического исследования) не повышает риск развития БГСА-обусловленных осложнений.
При невозможности проведения экспресс-теста и посевов на БГСА при остром тонзиллите системная АБТ назначается детям старше 3 лет, если у них имеются следующие признаки:

1) отсутствуют катаральные явления;

2) в крови отмечается лейкоцитоз более 20×10^9/л;

3) уровень СРБ более 60 мг/л и/или уровень прокальцитонина более 2 нг/л.

Противовирусные препараты назначаются в соответствии со стандартом первичной медико-социальной помощи при остром тонзиллите и клиническими рекомендациями.

АГП (блокаторы H_1-рецепторов) включены в перечень лекарственных препаратов стандарта первичной медико-социальной помощи при остром тонзиллите (Приложение. Приказ МЗ РФ от 20.12.2012 № 1205н).

Системная противогрибковая терапия рекомендована при орофарингеальном кандидозе.

Симптоматическая системная терапия для купирования лихорадки и/или болевого синдрома: использование НПВП в стандартных рекомендованных дозах.

Терапия местными средствами для лечения острого тонзиллита (НПВП, ане-

стетики, антисептики, гипертонические растворы стерильной морской воды, изотонический раствор натрия хлорида, комплексные препараты) в виде полосканий, орошений, ингаляций, инсуффля-ций, рассасывания пастилок, леденцов, таблеток.

Местная терапия не может заменить системную АБТ при остром стрептококковом фарингите, так как не влияет на вероятность развития «поздних» аутоиммунных осложнений.

Таблица 14.6. Рекомендуемые антибактериальные препараты и режимы лечения острого бактериального тонзиллита у взрослых (Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации, 2016 г.)

Особенности пациентов и патологии	Основные бактериальные возбудители	Средства первой линии	Средства второй линии	Средства третьей линии	Длительность терапии
Острый тонзиллит	*S. pyogenes*	Амоксициллин внутрь по 0,5 г 3 р/сут или по 1,0 г 2 р/сут. Феноксиме-тилпеницил-лин внутрь по 0,5 г 3 р/сут	Бензатина бен-зилпенициллин в/м 2,4 млн ЕД однократно*. Цефуроксим внутрь по 0,5 г 2 р/сут**. Цефиксим внутрь по 0,4 г 1 р/сут**. Цефтибутен по 0,4 г 1 р/сут**.	Джозамицин внутрь по 1,0 г 2 р/сут****. Кларитроми-цин внутрь по 0,5 г 2 р/сут****. Клиндамицин внутрь по 0,3 г 3 р/сут****	10 дней

			Цефдиторен по 0,2 г 2 р/сут***		
* Тяжелое течение стрептококкового тонзиллита. ** Состояния, при которых нельзя исключить Эпштейна-Барр вирусную инфекцию (моноцитарную ангину). *** Тяжелое течение тонзиллита, невозможность исключить Эпштейна-Барр вирусную инфекцию (моноцитарную ангину). **** При назначении макролидных антибиотиков предпочтителен выбор 16-членных представителей в связи с более высокой резистентностью к 14- и 15-членным.					
Рецидивирующий А-стрептококковый тонзиллит	*S. pyogenes, M. catarrhalis, H. influenzae*+ анаэробы	Амоксициллин + клавулановая кислота внутрь по 0,625 г 3 р/сут или по 1,0 г 2 р/сут	Цефиксим внутрь по 0,4 г 1 р/сут. Цефтибутен по 0,4 г 1 р/сут. Цефдиторен по 0,2 г 2 р/сут. Клиндамицин внутрь 0,15 г 4 р/сут	Бензатина пенициллин внутримышечно 2,4 млн ЕД однократно после консультации специалиста	10-14 дней
Примечание: Первая линия - препарат, обеспечивающий высокую клиническую эффективность у большинства пациентов при минимальном влиянии на рост резистентности основных респираторных возбудителей при массовом применении в популяции и максимально безопасный для пациента; вторая линия - препарат активен против основных возбудителей, применяется при высокой вероятности ключевых возбудителей, при затяжных, рецидивирующих инфекциях, в сложных клинических ситуациях; третья линия - анафилаксия при приеме β-лактамов.					

При развитии ранних осложнений острого тонзиллита показано *хирургическое лечение в экстренном порядке.*

Неотложные состояния:

■ острый тонзиллит (ангина), тяжелое течение;

■ паратонзиллит;

■ паратонзиллярный абсцесс;

■ латерофарингеальный абсцесс, флегмона шеи;

■ отек глотки и гортани;

■ тонзиллогенный медиастинит;

■ тонзиллогенный сепсис. Осложнения и побочные эффекты лечения

Паратонзиллит и паратонзиллярный абсцесс (J36).

Возникают вследствие распространения (преимущественно на одной стороне) острого воспалительного процесса с нёбной миндалины на паратонзиллярную клетчатку и окружающие ткани с вовлечением щечно-глоточной фасции, верхнего констриктора глотки и его фасции, которые служат препятствием на пути инфекции.

Различают отечную, инфильтративную (паратонзиллит), абсцедирующую (паратонзиллярный абсцесс) формы паратонзиллита. По расположению относительно нёбной миндалины выделяют передний или передневерхний (наиболее часто), задний, нижний, боковой паратонзиллит (или паратонзиллярный абсцесс).

Осложнение развивается обычно после разрешения или уменьшения выраженности симптомов острого тонзиллита, проявляется прогрессирующим затруднением и болезненностью глотания, сильной болью в области шеи с иррадиацией в ухо, резким затруднением и даже невозможностью открыть рот для приема пищи и воды, невнятной речью (возникает открытая гнусавость), слюнотечением, неприятным

запахом изо рта. Одновременно резко ухудшается общее состояние, повышается температура тела до 39-40 °С, может быть озноб, появляются симптомы интоксикации, увеличиваются и становятся болезненными регионарные лимфатические узлы. При осмотре отмечается бледность кожи лица, вынужденное положение головы - наклон в больную сторону, ограниченность и скованность движений шеи из-за усиливающейся при этом боли, пальпация регионарных лимфоузлов резко болезненна, рот открывается с трудом и не в полном объеме. На СО щек, мягкого нёба появляется густой гнойный выпот. Выражены гиперемия и инфильтрация (возможен отек) СО околоминдаликовых мягкотканных структур. Миндалина также гиперемирована, инфильтрирована (визуально определяется уплотненной), выступает из миндаликовой ямки, смещая дужку, мягкое нёбо и нёбный язычок в здоровую сторону - возникает асимметрия зева. На поверхности миндалины могут сохраняться налеты.

При паратонзиллите ощупывание мягких тканей вокруг миндалины позволяет выявить их большую плотность по сравнению с нормой и тканями здоровой стороны. Образование паратонзиллярного абсцесса диагностируется как зона размягчения, флюктуации, иногда просвечивания скопления гноя в виде желтого пятна.

При анализе периферической крови определяется высокий лейкоцитоз со сдвигом влево, повышенная СОЭ.

Дифференциальную диагностику проводят с паратонзиллярной флегмоной, тонзиллогенным сепсисом, аллергическим отеком Квинке (при отечной форме паратонзиллита), тонзиллярным синдромом при дифтерии, сифилисе, туберкулезе, заболеваниях крови (агранулоциоз, лейкозы), опухолями миндалины и околоминдаликовых тканей (злокачественная лимфома, лимфоэпителиома, анапластический рак).

При прогрессировании воспаления возможно дальнейшем распространение инфекции с развитием следующих осложнений:

1) отек и стеноз входа в гортань, возможно развитие асфиксии (при распространении воспалительного отека в область гортаноглотки и верхнего этажа гортани);

2) гнойный лимфаденит;

3) гнойный паротит (при распространении воспаления на околоушную слюнную железу);

4) парафарингеальный (синонимы: лате-рофарингеальный, окологлоточный) абсцесс;

5) тонзиллогенный медиастинит (при распространении по клетчаточным пространствам шеи и окологлоточному пространству в заднее средостение);

6) флебит и флеботромбоз внутренней яремной вены;

7) аррозивное кровотечение из сонной артерии или ее ветвей (при повреждении стенки сосуда вследствие контактного распространения воспаления);

8) менингит, тромбоз пещеристого синуса, абсцесс мозга (при восходящем распространении инфекции на область глазницы и в полость черепа);

9) тонзиллогенная септицемия и тонзил-логенный сепсис.
Признаки *тонзиллогенного сепсиса* (этиологически и патогенетически связанного с острым тонзиллитом и/или его ранними осложнениями):

1) лихорадка септического типа и озноб;

2) уплотнение и болезненность вдоль внутренней яремной вены (под передним краем грудино-ключично-сосцевидной мышцы);

3) болезненность лимфатических узлов яремно-двубрюшной группы;

4) очень высокий лейкоцитоз со сдвигом лейкоцитарной формулы влево;

5) сухой язык;

6) слабый частый пульс;

7) увеличение селезенки (спленомега-лия);

8) симптомы, обусловленные появлением септических очагов в легких, печени, коже.

Ранние осложнения острого тонзиллита требуют экстренной госпитализации пациента, обязательного осмотра инфекционистом, оториноларингологом, по показаниям - хирургом, анестезиологом-реаниматологом.

Ошибки при проведении антистрептококковой терапии:

1) пренебрежение экспресс-диагностическим и микробиологическим исследованиями;

2) необоснованное предпочтение местного лечения в ущерб системной АБТ;

3) недооценка клинической и микробиологической эффективности и безопасности пенициллинов;

4) назначение сульфаниламидных препаратов, ко-тримоксазола, тетрациклина, фузидовой кислоты;

5) сокращение курса АБТ при клиническом улучшении.

Профилактическая системная АБТ не рекомендована при остром вирусном тонзиллите.

Литература

1. Болезни и состояния ЛОР-органов. Общая врачебная практика: национальное руководство: в 2-х т. Т. II / Под ред. И.Н. Денисова, О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 888 с.

2. Клинические рекомендации. Острый тонзиллофарингит. Возрастная категория: взрослые, дети. Национальная медицинская ассоциация оториноларингологов. Год утверждения 2016 (пересмотр каждые 3 года). 17 с. https:// lornii.ru/nmao.php

3. Оториноларингология. Национальное руководство / Главный редактор з.д.н. РФ чл.-корр. РАН В.Т. Пальчун. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 1024 с.

4. Руководство по очаговой инфекции в оториноларингологии / Под ред.

В. Т. Пальчуна, А.И. Крюкова, М.М. Магомедова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015.

224 с.

5. Хронический тонзиллит / А.И. Крюков, Н.Л. Кунельская, Г.Ю. Царапкин, А.С. Товмасян. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 112 с.

6. Хронический тонзиллит и ангина. Иммунологические и клинические аспекты. / Под редакцией профессоров

С. А. Карпищенко и С.М. Свистушкина. Изд. третье, испр. и доп. СПб.: Диалог, 2017. 264 с.

Острый средний отит

Острый средний отит (ОСО) - заболевание, вызванное воспалением СО среднего уха (барабанной полости, клеток сосцевидного отростка, слуховой трубы), проявляющееся одним или несколькими характерными симптомами: боль в ухе, повышение температуры, снижение слуха.

Затянувшийся ОСО - наличие симптомов воспаления среднего уха в течение 3-12 мес после 1 или 2 курсов терапии антибиотиками.

Рецидивирующий ОСО - наличие 3 отдельных эпизодов ОСО или более в течение 6 мес или 4 эпизодов и более за период 12 мес.

Эпидемиология

ОСО является осложнением 20-70% респираторных инфекций у взрослых и детей.

Этиология и патогенез

Основным этиологическим фактором возникновения ОСО является воздействие на СО среднего уха бактериального или вирусного агента, часто в условиях измененной реактивности организма.

Основными возбудителями ОСО являются пневмококк *(Streptococcus pneumoniae)* и гемофильная палочка *(Haemophilus influenzae),* составляющие около 60% бактериальных возбудителей заболевания, а также различные виды стрептококков. До 10% заболеваний ОСО могут быть вызваны вирусами. Около 20% посевов из барабанной полости оказываются стерильными. При затянувшемся и рецидивирующем ОСО спектр возбудителей меняется: *H. influenzae* выявляется более чем у половины таких больных - 56-64%, *S. pneumoniae* - у 5-29%. Наиболее частым путем заноса инфекции является ринотубарный - через слуховую трубу из носоглотки. Далее следуют гематогенный, контактный (при повреждении барабанной перепонки) и ретроградный (из полости черепа по преформированным путям). При развитии воспалительного процесса в полостях среднего уха воспаленная СО увеличивается в объеме в 20 раз и более, происходит образование экссудата, который при нарушении дренажной функции слуховой трубы скапливается в полостях среднего уха и, оказывая давление на наиболее податливую стенку барабанной полости - воспаленную барабанную перепонку, вызывает ее прободение - перфорацию. Через перфорационное отверстие облегчается эвакуация воспалительного экссудата из барабанной полости. При неосложненном течении ОСО перфорационное отверстие закрывается. Возможны следующие исходы: 1) полное купирование воспалительного процесса с восстановлением всех слоев барабанной перепонки; 2) образование спаек и рубцов в барабанной полости, рубца на барабанной перепонке; 3) образование стойкой перфорации барабанной перепонки; 4) переход в хронический отит; 5) развитие осложнений: мастоидит, лабиринтит, паралич лицевого нерва, отогенные внутричерепные осложнения - эпи-, суб-, интрадуральный абсцессы, менингит, арахноидит, абсцесс мозга, тромбоз сигмовидного синуса, отогенный сепсис.

При маловирулентной инфекции и других благоприятных условиях перфорация не образуется, но экссудат задерживается в барабанной полости, что при нарушении дренажной функции слуховой трубы способствует развитию вялотекущего воспаления СО (мукозита) среднего уха в виде хронического секреторного среднего отита.

Перенесенный ОСО может стать причиной развития тугоухости и глухоты.

Классификация

В течении ОСО отмечается выраженная стадийность. В соответствии с клиническими рекомендациями (2016 г.) выделяют 5 стадий течения острого воспаления среднего уха.

1. Стадия острого евстахеита.
2. Стадия катарального воспаления.
3. Доперфоративная стадия гнойного воспаления.
4. Постперфоративная стадия гнойного воспаления.
5. Репаративная стадия.

В то же время продолжает использоваться и классификация, предусматривающая выделение 3 стадий течения ОСО.

1. Доперфоративная (неперфоративная).
2. Перфоративная.
3. Репаративная.

По тяжести течения ОСО:

■ легкое течение;

■ среднетяжелое течение;

■ тяжелое течение.

Клиническая картина

Заболевание начинается остро, часто - на фоне острой респираторной инфекции или вслед за перенесенной острой респираторной инфекцией. У пациента возникают острая боль в ухе (стреляющая, пульсирующая, усиливающаяся в ночное время, а также при глотании, чихании, кашле) и снижение слуха. Появление боли в ухе связано с раздражением чувствительных нервов барабанной полости, сдавливаемых резко увеличенной в объеме (за счет воспалительной инфильтрации) СО, и непосредственного токсического воздействия инфекционного воспаления. Эти симптомы характеризуют период ОСО до возникновения перфорации барабанной перепонки, преимущественно катарального или гнойного воспаления. Самую начальную стадию острого евстахеита, или острого воспаления СО слуховой трубы, можно распознать по симптомам нарушения слуха. У пациента может возникать заложенность уха, аутофония, шум в ухе; боль в ухе слабо выражена, непостоянна и даже может отсутствовать, поэтому в этот период пациенты часто не обращаются за медицинской помощью. Маленькие дети не могут охарактеризовать свое состояние и четко локализовать боль. Они отказываются от еды, теребят больное ухо, указывают на голову.

При развитии ОСО часто отмечается повышение температуры тела, возникает ГБ, ухудшается самочувствие, нарушается сон, снижается трудоспособность. У детей до года при ОСО могут наблюдаться признаки менингизма, парентеральной диспепсии. Неперфоративный период ОСО обычно продолжается 3-5 дней.
С наступлением перфоративной стадии появляются выделения из уха (оторея) - серозно-сукровичные, слизисто-гнойные, что совпадает с уменьшением или прекращением боли в ухе. У маленьких детей прорыв барабанной перепонки затруднен, что связано с ее относительно большой толщиной и более горизонтальным расположением, чем у взрослых. Снижение слуха в эту стадию сохраняется. Постепенно уменьшается выраженность общих симптомов воспаления, уменьшается количество отделяемого из уха. Длительность постперфоративной стадии - около 1 нед.

С прекращением выделений из уха начинается репаративная стадия ОСО. Общие симптомы воспаления, как правило, полностью купируются. Слух может восстановиться полностью или частично, что зависит от исхода заболевания. Длительность этой стадии составляет около 1 нед.

Общая продолжительность ОСО различается в зависимости от особенностей возбудителя и реактивности организма, однако обычно колеблется от 2 до 4 нед. При своевременно назначенном лечении ОСО может завершиться полным выздоровлением, минуя стадию перфорации. В то же время перфорация может не наступить и при латентном течении ОСО, что связывают с особенностями возбудителя и макроорганизма, а также нерационально проводимым лечением. Однако при этом у пациента длительно могут сохраняться невыраженные симптомы неперфора-тивного периода заболевания - нерезкая боль в ухе и понижение слуха.

Возможные клинические исходы ОСО:

■ полное купирование клинических симптомов ОСО и полное восстановление слуха;

■ стойкое снижение слуха;

■ сохранение выделений из уха (постоянного или периодического характера) и снижение слуха;

■ возникновение симптомов отогенных осложнений.

Диагностика

Диагностика ОСО базируется на анализе клинических симптомов, анамнеза и результатов осмотра. Дополнительные методы исследования - лабораторные, рентгенологические служат для уточнения особенностей воспаления и осложнений.

Отоскопия позволяет выявить объективные признаки ОСО и установить (подтвердить) стадию развития заболевания.

В стадию *острого евстахеита* вследствие нарушения аэродинамики полостей среднего уха барабанная перепонка может быть несколько втянута, что обусловливает большую отчетливость латерального отростка молоточка, смещение, укорочение, нечеткость светового конуса.

В доперфоративные стадии (стадия *катарального воспаления, доперфоратив-ная* стадия *гнойного воспаления)* барабанная перепонка гиперемирована, инфильтрирована, ее опознавательные знаки становятся нечеткими и с увеличением инфильтрации и гиперемии барабанной перепонки могут быть неразличимы. За счет давления гнойного секрета, его протеолитической активности барабанная перепонка истончается, иногда можно отметить просвечивание гнойного экссудата в области наибольшего выпячивания.

В *постперфоративную* стадию можно определить область дефекта барабанной перепонки в виде разрыва, щели чаще в передненижнем квадранте. При значительном отеке возможно пролабирование внутреннего слизистого слоя барабанной перепонки через перфорационное отверстие, месторасположение которого определяется по так называемому «пульсирующему рефлексу» - мерцающему в такт пульсации сосудов отблеску, отраженному от выступающего через перфорацию жидкого отделяемого.

Репаративная стадия характеризуется прекращением гноетечения, постепенным восстановлением цвета и толщины барабанной перепонки. Перфорация приобретает округлую форму и постепенно уменьшается, чаще закрывается рубцом, но может и сохраниться.

Лабораторная диагностика состоит в исследовании клинического анализа крови.

Общие клинические методы исследования: при тяжелом течении - определение других маркеров воспаления (СРБ, про-кальцитонин).
При тяжелом и рецидивирующем течении рекомендовано *микробиологическое исследование* отделяемого из среднего уха на перфоративной стадии или при выполнении парацентеза/тимпанопункции.

Рентгенологические методы диагностики - рентгенография или КТ височных костей - необходимы при осложнениях ОСО.

Исследование слуха является важным дополнительным методом диагностики среднего отита, позволяющим дифференцировать поражение среднего и наружного уха, вовлечение в процесс рецепторов слухового анализатора. Простейшее исследование проводится с помощью живой речи - шепотной, воспринимаемой в норме с расстояния не менее 6 м, и разговорной (более 6 м). При этом противоположное ухо плотно закрывается пальцем самого обследуемого. Для получения более точных данных пациенту может быть выполнена аудиометрия.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика проводится с наружным отитом - диффузным и ограниченным/фурункулом наружного слухового похода, мирингитом, хроническим средним отитом.

Лечение

Лечение ОСО зависит от выраженности общих симптомов воспаления и стадии заболевания. Чаще лечение ОСО проводится амбулаторно под наблюдением оториноларинголога. При тяжелом течении ОСО, развитии осложнений или высоком риске их развития, резком снижении слуха показана госпитализация больного в оториноларингологический стационар.

Терапия при ОСО направлена на купирование боли в ухе, уменьшение выраженности и купирование воспаления, восстановление аэродинамики среднего уха и слуховой функции. Системная АБТ назначается с учетом вероятной этиологии заболевания.

Учитывая выраженную интенсивность боли в ухе (соответствует неперфоратив-ной стадии катарального или гнойного воспаления), купирование болевого синдрома является первостепенной задачей при ОСО. Эта задача решается комплексно: назначаются системные и местные противовоспалительные и анальгетические препараты, а также средства, быстро восстанавливающие дренажную функцию слуховой трубы.
В качестве системной терапии при ОСО рекомендуются НПВП, обладающие выраженным противовоспалительным и анальгетическим действием (ибупрофен, кетопрофен, флурбипрофен). Метамизол натрия, парацетамол и ацетилсалициловая кислота дозе до 4 г/сут являются сильными анальгетиками, но обладают слабым противовоспалительным действием, что может оказаться недостаточным для уменьшения воспалительного отека СО среднего уха как одной из причин локальной боли.

Местная терапия для купирования болевого синдрома включает использование лидокаинсодержащих или спиртосодержащих ушных капель. ЛС перед закапыванием в ухо подогреваются до температуры тела 37 °C. Эффективно использование комплексных ушных капель, содержащих НПВП (феназон, холина салицилат) и ли-докаин, которые оказывают синергидное противовоспалительное и болеутоляющее действие. В качестве противовоспалительного компонента в состав ушных капель могут быть включены ГК (дек-саметазон, бетаметазон, беклометазон). Следует

учитывать возможность индивидуальной повышенной чувствительности к спиртосодержащим препаратам кожи наружного слухового прохода пациента (особенно в раннем детском возрасте), при появлении боли их необходимо отменить.

С целью восстановления функции слуховой трубы применяются системные (в составе противопростудных средств - псевдоэфедрин, фенилпропаноламин, фенилэфрин) или чаще топические (инданазолин, ксилометазолин, нафазолин, оксиметазолин, фенилэфрин) деконгестанты-адреномиметики. Топические деконгестанты не следует использовать одновременно с применением системных препаратов, чтобы избежать передозировки вследствие суммирования эффектов. Капли желательно подводить к глоточному отверстию слуховой трубы, которое располагается у взрослых в области боковой стенки глотки на уровне заднего конца нижней носовой раковины. Для этого голова пациента должна быть запрокинута назад (в положении пациента лежа на спине) и повернута в сторону больного уха, пациент находится в этом положении 2-3 мин после закапывания капель в соответствующую половину носа.

Способствует восстановлению функций слуховой трубы весь комплекс разгрузочной терапии, предназначенной для восстановления носового дыхания и элиминации отделяемого из полости носа (см. разделы «Острый ринит», «Острый синусит») и носоглотки:

1) ирригационно-элиминационная терапия - туалет полости носа и носоглотки с использованием изотонического раствора NaCl или стерильной морской воды (туалет носа у маленьких детей предполагает принудительное удаление отделяемого из носа с помощью аспираторов);

2) деконгестанты: сосудосуживающие средства, гипертонические растворы стерильной морской воды;

3) интраназальные ГК;

4) муколитическая, секретолитическая, секретомоторная терапия (особенно у маленьких детей при невозможности удалить густой назальный секрет);

5) топическая антибактериальная терапия.

Важным вопросом в лечении ОСО является назначение системных антибиотиков. Учитывая, что острое воспаление среднего уха чаще является осложнением респираторной вирусной инфекции, назначение антибактериальной терапии по показаниям снижает риск развития мастоидита и других осложнений. Обязательно назначение антибиотиков при затянувшемся и рецидивирующем ОСО, пациентам с иммунодефицитными состояниями. Системная антибактериальная терапия назначается эмпирически на основе данных о предполагаемом возбудителе, анамнеза о проводимой антибактериальной терапии в предшествующие 3 мес и особенностях течения заболевания (табл. 14.7).

Существует *условная схема,* используя которую, по характеру течения отита или наличию отдельных симптомов можно предположить вид возбудителя и подобрать оптимальный антибиотик.

■ *S. pneumoniae,* если имеются нарастающая оталгия и температура, появилась спонтанная перфорация.
■ Пенициллинрезистентный *S. pneu-moniae,* если предшествующее лечение проводилось ампициллином, азитромицином, эритромицином, ко-тримоксазолом, если проводилась антибиотикопрофилактика или имеется анамнез рецидивирующего ОСО.

■ Менее вероятно присутствие *S. pneu-moniae,* если симптомы слабо выражены, а предшествующее лечение было проведено адекватными дозами амоксициллина.

■ *H. influenzae,* если имеется сочетание симптомов отита и конъюнктивита.

■ β-лактамазообразующий *H. influenzae* или *M. catarrhalis:* если проводилась антибактериальная терапия в течение предшествующего месяца; при неэффективности 3-дневного курса лечения амоксициллином; у ребенка часто болеющего или посещающего детский сад.

■ Менее вероятно присутствие *H. influ-enzae,* если предшествующая терапия была проведена цефалоспоринами III поколения.

Длительность стандартного курса АБТ при впервые возникшем ОСО составляет 7-10 дней. Более продолжительные курсы показаны лицам с сопутствующими заболеваниями. Сроки АБТ при затянувшемся ОСО и рецидивирующем ОСО определяются индивидуально, обычно при пероральном приеме АБТ проводится не менее 14 дней. Курс системной АБТ не должен завершаться до купирования отореи.

Местно назначение антибиотиков в ухо при неперфоративных стадиях ОСО не показано, поскольку считается, что через неповрежденную барабанную перепонку не происходит проникновения антибиотиков в полость среднего уха. Кроме того, применение антибиотиков не по показаниям приводит к изменению местной микрофлоры, способствует возникновению ан-тибиотикорезистентных штаммов и развитию отомикоза.

В постперфоративной (перфоратив-ной) стадии ОСО продолжаются начатое ранее общее лечение и местная интрана-зальная терапия. Появление выделений из уха является показанием к отмене ранее назначенных ушных капель, поскольку при попадании на СО среднего уха может проявиться их неблагоприятное действие: раздражающее - у спиртосодержащих и ототоксическое - у НПВС-содержащих. Назначение антибактериальных препаратов эндоаурально в этот период, напротив, показано. Используются ушные капли на основе группы рифамицина, фторхино-лонов и ацетилцистеина + тиамфенико-ла глицинат ацетилцистеинат. Следует обратить внимание на недопустимость применения ушных капель, содержащих ототоксические антибиотики - ами-ногликозиды (гентамицин, неомицин) и фрамецитин.

В репаративной стадии ОСО показано проведение мероприятий, направленных на восстановление функции слуховой трубы и слуха. Недостаточная аэрация полостей среднего уха создает риск развития хронического среднего отита.

Таблица 14.7. Рекомендуемые антибактериальные препараты и режимы лечения острого среднего отита у взрослых (Стратегия и тактика рационального применения антимикробных средств в амбулаторной практике. Евразийские клинические рекомендации, 2016 г.)

Особенности пациентов и патологии	Основные бактериальные возбудители	Средства первой линии	Средства второй линии	Средства третьей линии	Длитель-ность терапии
Острый средний отит	*S. pneumoniae. H. influenzae. S. pyogenes β-hem. Streptococci* (*не А*). *M. catarrhalis*	Назначения врача общей практики (легкое и неосложненное течение): Амоксициллин внутрь 0,5 г 3 р/сут или по 1,0 г 2 р/сут*. Назначения врача-оториноларинголога (среднетя-желое и/или осложненное течение):	Цефик-сим внутрь 0,4 г 1 р/сут**. Цефти-бутен	Джозамицин внутрь по 1,0 г 2 р/сут***. Кларитроми-цин внутрь по 0,5 г 2 р/сут***,****.	5-7 дней

		Амоксициллин + клавулановая кислота внутрь (0,625 г 3 р/сут или по 1,0 г 2 р/сут)	по 0,4 г 1 р/сут**		

* При наличии сведений о приеме β-лактамных препаратов в предшествующие 3 мес следует увеличить дозу амоксициллина до 3 г/сут (по 1,0 г 3 раза в день).

** Препарат выбора при неэффективности терапии амоксициллином или амоксициллином + клавулановая кислота, при затяжном, вялом течении ОСО.

*** При назначении макролидных антибиотиков предпочтителен выбор 16-членных представителей в связи с более высокой резистентностью к 14- и 15-членным.

**** Требуется строгое соблюдение 12-часового интервала между приемами.

Хирургическое лечение острого среднего отита

Парацентез (миринготомия) заключается в рассечении барабанной перепонки и искусственном переводе неперфора-тивных стадий ОСО в перфоративную. Производится при выраженной клинической симптоматике (боль в ухе, повышение температуры тела) и соответствующей отоскопической картине (гиперемия, инфильтрация, выбухание барабанной перепонки). Парацентез также показан при стертой клинической картине, при ухудшении состояния пациента (несмотря на проводимую АБТ) и нарастании показателей маркеров воспаления.

Антротомия (антромастоидотомия) - хирургическое вмешательство, заключающееся во вскрытии клеток сосцевидного отростка для дренирования полостей среднего уха при ОСО; выполняется при развитии отогенного осложнения и высоком риске такого осложнения. Лечение проводится в условиях оториноларингологического или хирургического стационара. После стихания клинических проявлений ОСО пациент должен наблюдаться оториноларингологом. Необходима оценка восстановления не только целости барабанной перепонки, но и аэрации полостей среднего уха после перенесенного ОСО с использованием диагностических процедур: отомикроскопии, тимпанометрии (в том числе в динамике).

Неотложные состояния

■ Острая боль в ухе как симптом ОСО.

■ Развитие отогенного осложнения.

■ Тяжелое и среднетяжелое течение ОСО.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Отогенные осложнения:

■ мастоидит;

■ лабиринтит;

■ паралич лицевого нерва;

■ эпи-, суб-, интрадуральный абсцессы;

■ менингит;

■ арахноидит;

■ абсцесс мозга (чаще височной доли и мозжечка);

■ тромбоз синусов мозговых оболочек (чаще сигмовидного синуса);

■ отогенный сепсис. *Неэффективность АБТ при ОСО, затянувшемся ОСО и рецидивирующем ОСО* может быть обусловлена следующими факторами:

■ неадекватная дозировка антибиотика;

■ недостаточная всасываемость;

■ плохая комплаентность;

■ низкая концентрация препарата в очаге воспаления.

Литература

1. Богомильский М.Р. Болезни уха, горла и носа при ОРЗ у детей. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 128 с.

2. Болезни и состояния ЛОР-органов. Общая врачебная практика: национальное руководство: в 2-х т. Т. II / Под ред. И.Н. Денисова, О.М. Лесняк. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 888 с.

3. Оториноларингология. Национальное руководство / Главный редактор з.д.н. РФ чл.-корр. РАН В.Т. Пальчун. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 1024 с.

4. Горохов А.А., Янов Ю.К., Дворянчиков В. В., Миронов В.Г. Оториноларингология: учебник / под ред. А.А. Горохова. С. -Пб.: СпецЛит, 2017. 206 с.

5. Этиопатогенетическая терапия острых отитов: методические рекомендации /Х.Т. Абдулкеримов, Т.И. Гаращенко, В.И. Кошель, С.В. Рязанцев, В.М. Свистушкин; под ред. С.В. Рязанцева. СПб.: Полифорум Групп, 2014. 23 с.

Глава 15. Дерматовенерология

Указатель описаний ЛС

Антигистаминные препараты

Акривастин[с] *Диметинден*[с] *Клемастин*[с] *Лоратадин*[с] *Мебгидролин*[с] *Хлоропирамин*[с] *Цетиризин*[с]

Глюкокортикоидные препараты

Бетаметазон [м]

Гидрокортизона 17-бутират[м] *Дексаметазон*[с] *Клобетазол*[м] *Метилпреднизолона ацепонат*[м] *Мометазон* [м] *Преднизолон*[с]

Транквилизатор с антигистаминным действием

Гидроксизин[с]

Детоксикационная терапия

Натрия хлорид[с]

Антибактериальные препараты

Ампициллин + клавулановая кислота[с] *Доксициклин*[с] *Клиндамицин*[м] *Офлоксацин*[с] *Тетрациклин*[м] *Цефтриаксон*[с] *Ципрофлоксацин*[с]

Антисептические наружные препараты

Раствор бриллиантового зеленого,

спиртовой 1%[м]

Борная кислота + резорцин +

фенол + фуксин[м]

Хлоргексидин, водный

раствор 0,05%[м]

Комбинированные лекарственные средства

Бетаметазон + гентамицин + клотримазол[м] *Гидрокортизон + фузидовая кислота*[м]

Гидрокортизон + натамицин + неомицин[м]

Гидрокортизон + окситетрациклин [м]

Противогрибковые средства

Производные имидазола и триазола

Бутоконазол[м] *Итраконазол*[с] *Клотримазол*[м] *Миконазол* [м,с] *Натамицин* [м,с] *Флуконазол*[с]

Антибактериальные лекарственные средства

Тетрациклины

Доксициклин[с]

Макролиды

Азитромицин[с] *Джозамицин*[с]

Фторхинолоны

Офлоксацин[с]

Противогрибковые лекарственные средства

Азолы

Итраконазол[с] *Кетоконазол* [с, м] *Бифоназол* [м] *Оксиконазол*[м] *Флуконазол*[с]

Аллиламины

Нафтифин[м] *Тербинафин*[с, м]

Противогрибковые лекарственные средства разных групп

Аморолфин[м] *Циклопирокс*[м] *Циклопироксоламин*[р] [м] *Ундециленамидопропилтримони-ум метосульфат*[р] [м]

[м] - ЛС для местного применения. [с] - ЛС для системного применения.

Онихомикоз

Онихомикоз - это поражение ногтей, обусловленное патогенными грибами.

Эпидемиология

Источником инфекции является больной онихомико-зом кистей и/или стоп. Заражение происходит прямым контактным путем (в семье, местах общего пользования), а также контактно-бытовым путем - через обувь, предметы обихода (коврики в ванной, маникюрные принадлежности и др.), при посещении бани, бассейна, сауны, спортзала.

Этиология и патогенез

Согласно данным последних эпидемиологических исследований, распространенность онихомикоза в мире составила 5,5%. Доля онихомикоза в структуре заболеваний ногтей составляет от 30 до 50%. Обычно его вызывают дерматофиты - до 90% (чаще *Trichophyton rubrum* и *Trichophyton mentagrophytes),* реже дрожжеподобные грибы рода *Candida* или представители рода плесневых грибов.

Клинические признаки и симптомы

Пациенты с онихомикозом чаще предъявляют жалобы на изменение внешнего вида ногтевых пластин стоп и/или кистей. Поражению ногтей могут предшествовать незначительные, длительно существующие гиперемия и шелушение гладкой кожи стоп и/или кистей.

По признакам структурных изменений ногтей выделяют типы онихомикоза.

При нормотрофическом типе блеск и толщина ногтевой пластины сохранены, но в толще ногтя, чаще в латеральных отделах, заметны полосы и пятна от белого до желтого цвета, подногтевой гиперкератоз не выражен.

При гипертрофическом типе ногтевая пластинка теряет блеск, значительно утолщается за счет подногте-вого гиперкератоза, приобретая желтоватую окраску, крошится со свободного края. Терминальное проявление гипертрофического типа онихомикоза - онихогри-фоз: утолщенная ногтевая пластина деформируется и искривляется по типу «когтя хищной птицы».

Онихолитический тип онихомикоза характеризуется атрофией и отторжением ногтевой пластинки от ногтевого ложа. Она теряет блеск, приобретая грязно-серый цвет, становится ломкой.

По топическому поражению, отражающему локализацию микотического процесса в толще ногтя, выделяют дисталь-ный, дистально-латеральный, проксимальный и тотальный онихомикоз.

При онихомикозе, обусловленном *T. rubrum,* поражение ногтей стоп и кистей носит множественный характер, протекая по нормо-, гипер- и онихолитическому типу. Может наблюдаться лейконихия: появление пятен и полос белого цвета.
Для онихомикоза, вызванного *T. interdigitale,* характерно единичное поражение ногтей - I и V пальцев стоп. Поражение ногтей может быть дистальным, дистально-латеральным и проксимальным, протекая по нормо-, гипер- и онихо-литическому типу, в целом более поверхностное, чем при *T. rubrum.*

При плесневом онихомикозе чаще встречается дистальная форма поражения, ногтевая пластина приобретает различную окраску (черную, зеленовато-желтую или серую) в зависимости от возбудителя. Наиболее часто поражаются ногтевые пластины I пальцев стоп, по гипертрофическому типу.

При кандидозном онихомикозе превалирует проксимальная форма. Ногтевая пластина меняет цвет на желтовато-коричневый или буроватый с участком выраженной ломкости, что приводит к образованию обрезанного сбоку края ногтя (проксимально-латеральный вариант). Описано сочетание данного онихомикоза с явлениями паронихии - воспаления ногтевого валика, что клинически может выражаться во флюктуации и появлении гнойного отделяемого при пальпации.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Диагноз онихомикоза устанавливают на основании типичной клинической картины и данных лабораторных исследований.

Главный способ подтверждения диагноза - обнаружение мицелия патогенного гриба при микроскопии патологического материала. Вид возбудителя, а также его чувствительность к антимикотикам могут быть верифицированы при проведении культурального исследования.

Дифференциальная диагностика

Дифференцировать онихомикоз необходимо с поражением ногтей при псориазе, экземе, красном плоском лишае, ониходи-строфией, онихофагией.

Клинические рекомендации

При выборе метода лечения больного онихомикозом необходимо учитывать тип, форму и площадь поражения, распространенность процесса.
Так, при дистальном или латеральном поражении единичных ногтевых пластин, но не более чем 1/3 пластины, можно достичь излечения только с помощью наружных антимикотических препаратов и чисток (с применением кератолитиче-ских средств или скалера).

На первом этапе, до применения наружных антимикотических ЛС, проводят чистки с помощью кератолитических ЛС: *Бифоназол, мазь, местно 1 р/сут, 7-20 сут (до полного удаления инфицированных участков ногтей).* После полного удаления инфицированных участков ногтей на очищенное ногтевое ложе наружно применяют одно из антимикотических ЛС:

Кетоконазол, крем 2 р/сут до отрастания здоровых ногтей или Клотримазол, крем, раствор 2 р/сут до отрастания здоровых ногтей или Нафтифин, крем, раствор 2

р/сут до отрастания здоровых ногтей или Оксиконазол, крем 1 р/сут до отрастания здоровых ногтей или

Тербинафин, крем 2 р/сут

до отрастания здоровых

ногтей или Циклопирокс, крем, раствор

2 р/сут до отрастания здоровых ногтей или

Бифоназол, раствор, крем 1% 1 р/сут в течение до отрастания здоровых ногтей или Аморолфин, лак для ногтей 5% 1-2 раза в неделю в течение 6-8 мес при поражении ногтей на кистях, и в течение 9-12 мес при поражении ногтей на стопах или Циклопироксоламин[р]*, лак для ногтей 8% через день в течение 1 мес, 2 раза в неделю - в течение 2-го месяца, 1 раз в неделю - в течение 3-го месяца и до отрастания здоровых ногтей (но не менее 6 мес).* При дистальной форме онихомикоза с вовлечением более 1/3 ногтевой пластины, проксимальной или тотальной формах назначают системные антимикотические препараты после проведения биохимического исследования сыворотки крови для определения уровня билирубина, АСТ, АЛТ, ГГТ, ЩФ, глюкозы с последующим контролем этих показателей:

Итраконазол 200 мг 2 р/сут после еды в течение 7 дней, повторный курс - через 3 нед, в течение 3 мес при микозе ногтей кистей и в течение 4 мес при микозе ногтей стоп или Кетоконазол 400 мг 1 р/сут в первый день терапии, далее - 200 мг 1 р/сут после еды до полного отрастания здоровых ногтей (не более 4 мес) или Тербинафин 250 мг 1 р/сут после еды в течение 3 мес при онихомикозе кистей и в течение 4 мес при онихомикозе стоп или

Флуконазол 150 мг 1 раз в неделю после еды до полного отрастания здоровых ногтей (не более 4 мес). Эффективен при онихомикозе кистей и стоп без поражения матрикса.

С целью вторичной профилактики при всех методах терапии онихомикоза обязательно проводить дезинфекцию обуви (перчаток) 1 раз в месяц до отрастания здоровых ногтей. В качестве дезинфек-тантов используют: *ундециленамидопро-пилтримониум метосульфат*[р], спрей или *хлоргексидин*, раствор 1%.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Итраконазол для приема внутрь: применение при беременности возможно только в тех случаях, когда ожидаемый эффект терапии превышает риск для плода. ЛС следует с осторожностью применять у больных с выраженными нарушениями функции печени. Будучи ингибитором ферментов системы цитохрома P450, итраконазол может вызвать значительное повышение концентрации принимаемых одновременно с ним ЛС.

Кетоконазол для приема внутрь: применение при беременности возможно только в тех случаях, когда ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. С осторожностью следует назначать женщинам старше 50 лет, больным с выраженными нарушениями функции печени. При приеме ЛС внутрь в течение 2 нед и более необходимо регулярно контролировать функцию печени. У мужчин во время лечения отмечалось снижение уровня тестостерона в плазме и развитие гинекомастии. ЛС угнетает функцию ферментов системы цитохро-ма P450 и тем самым задерживает метаболизм одновременно принятых с ним других ЛС, повышая их концентрацию в крови.
Тербинафин для приема внутрь: при беременности применение возможно только в том случае, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск

для плода. ЛС следует с осторожностью применять у больных с выраженными нарушениями функции печени.

Флуконазол для приема внутрь: применение при беременности возможно только в том случае, когда ожидаемая польза для

матери превышает потенциальный риск для плода. ЛС следует с осторожностью применять у больных с выраженными нарушениями функции печени. Препарат угнетает функцию ферментов системы цитохрома Р450 и тем самым задерживает метаболизм одновременно принятых с ним других ЛС, повышая их концентрацию в крови.

Ошибки и необоснованные назначения

См. «Осложнения и побочные эффекты лечения».

Прогноз

При своевременном и адекватном лечении прогноз благоприятный.

Литература

1. Клинические рекомендации «Микоз кистей, стоп и туловища». Российское общество дерматовенерологов и косметологов, 2016.

2. Медицинская микология. Руководство для врачей / Под ред. проф. В.Б. Сбойчакова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2008. 208 с.

3. Сергеев А.Ю., Сергеев Ю.В. Грибковые инфекции. Руководство для врачей. М.:

БИНОМ, 2008. 480 с.

4. Степанова Ж.В. Грибковые заболевания: диагностика и лечение. М.: Миклош, 2011. 124 с.

5. Zane L.T., Chanda S., Coronado D., Del Rosso J. Antifungal agents for onychomycosis: new treatment strategies to improves-afety // Dermatol Online J. 2016 Mar 16. Vol. 22, N 3.

Урогенитальный хламидиоз

Эпидемиология

Согласно данным ВОЗ, хламидийная инфекция возглавляет список наиболее распространенных в мире ИППП. Ежегодно хламидиозом заболевают 131 млн человек. Статистическая регистрация заболеваемости урогенитальным хламидиозом (УГХ) в России ведется с 1993 г. УГХ поражает лиц обоего пола в период наибольшей половой активности (до 25 лет), у большинства из них заболевание протекает бессимптомно и нередко сопровождается осложнениями, приводящими к вторичному бесплодию, BASE-синдрому (B27, arthritis, sacroiliitis, extraarticular inflammation).

Классификация

По МКБ-10:

■ хламидийная инфекция нижних отделов мочеполового тракта:

- цервицит;

- цистит;

- уретрит;

- вульвовагинит;

■ хламидийная инфекция органов малого таза и других мочеполовых органов:

- эпидимит;

- воспалительные заболевания органов малого таза у женщин;

- орхит;

■ экстрагенитальная хламидийная инфекция:

- пневмония;

- конъюнктивит;

- фарингит;

- артрит;

- перигепатит;

- хламидийная инфекция аноректальной области.

Этиология

Урогенитальная хламидийная инфекция вызывается *Chlamydia trachomatis* (серотипы D-K), которая принадлежит к роду *Chlamydia* семейства *Chlamydiacea.* Возбудитель представляет собой неподвижную грамотрицательную бактерию - облигатный внутриклеточный паразит эукариотических клеток. Хламидии имеют уникальный цикл развития, связанный со способностью существования в двух различных по морфологии и биологическим свойствам формах. Высокоинфекционной, внеклеточной формой является элементарное тельце, а метаболически активной, неинфекционной, внутриклеточной - ретикулярное тельце.

Описано состояние персистенции возбудителя УГХ в макроорганизме, при котором сохраняются его жизнеспособные, метаболически неактивные атипичные L-формы, способные к переходу в обычные с последующим развитием рецидива заболевания, что можно объяснить облигатным внутриклеточным паразитизмом *C. trachomatis.* Персистенции также способствует применение неадекватных доз антибактериальных препаратов или препаратов, малоактивных или неактивных в отношении возбудителя УГХ.

Патогенез

УГХ - представитель ИППП. У взрослых инфицирование происходит при любых формах половых контактов с больным УГХ. У детей возможен перинатальный путь, контактно-бытовой (в исключительных случаях девочки младшего возраста могут инфицироваться при нарушении правил личной гигиены и ухода за детьми). Инкубационный период варьирует от 5 до 30 сут (в среднем 10-14 сут).

Мишенью для *C. trachomatis* является однослойный цилиндрический эпителий, в связи с чем первичными очагами инфекции, как правило, служат уретра и цервикальный канал. Однако поражаться могут и функционально несостоятельный многослойный плоский эпителий, и другие виды эпителиальных клеток. У девочек и подростков хламидии могут вызывать поражение слизистых оболочек вульвы и влагалища в связи с анатомо-физиологическими особенностями репродуктивной системы - несовершенство физиологических защитных механизмов, небольшое количество слоев поверхностного эпителия, щелочная реакция вагинального отделяемого.

Клинические признаки и симптомы

Патогномоничные симптомы УГХ отсутствуют. Характерно длительное бессимптомное течение заболевания.

Симптомы УГХ у женщин (отмечаются в 30% случаев заболевания):

■ слизистые выделения из цервикального канала и /или влагалища;

■ боли в нижней части живота;

■ дизурия;

■ посткоитальные и межменструальные кровянистые выделения;

■ хронические тазовые боли;

■ диспареуния;

■ вторичное бесплодие.

Симптомы УГХ у мужчин (отмечаются в 50% случаев заболевания):

■ серозные или слизистые выделения из

уретры;

■ дизурия;

■ боли в нижней части живота с иррадиацией в область промежности, в область заднего прохода;

■ нарушение эрекции;

■ вторичное бесплодие.

Также у лиц обоего пола в зависимости от локализации патологического процесса могут наблюдаться выделения и дискомфорт в аноректальной области (хламидий-ная инфекция аноректальной области), гиперемия СО конъюнктивы, слезотечение (хламидийный конъюнктивит), гиперемия СО стенки ротоглотки (хламидийный фарингит), артралгии.

Для хламидийной инфекции в связи с бессимптомностью течения заболевания характерна поздняя диагностика. Пациенты чаще обращаются к врачу уже на стадии осложнений, когда в процесс вовлекаются органы малого таза и страдает репродуктивная функция.
У женщин одним из тяжелых осложнений является трубное бесплодие; существует опасность патологического течения беременности, внутриутробного инфицирования плода, самопроизвольного аборта. У пациентов-мужчин на фоне УГХ могут развиться вторичное бесплодие вследствие процессов рубцевания в придатке яичка, нарушения сперматогенеза.

C. trachomatis отводится ключевая роль в развитии уретро-окуло-синовиального синдрома, или BASE-синдрома. Классически он представлен триадой симптомов: уретрит, конъюнктивит, РеА. Дебют артрита возникает через 1-3 нед после полового инфицирования, манифестирует остро, артралгии умеренные, боль может усиливаться в вечерние и ночные часы. Средняя продолжительность первого эпизода заболевания - 3-6 мес. РеА протекает волнообразно: в 50% случаев через различные интервалы времени наблюдаются рецидивы заболевания. У 20% больных выявляются различные энтези-опатии: наиболее часто страдает ахиллово сухожилие и плантарная фасция, что вызывает нарушения ходьбы. Чаще наблюдается асимметричный полиарти-кулярный характер процесса, при этом суставы вовлекаются последовательно. BASE-синдром также может протекать с поражением кожи и слизистых оболочек (кератодермия, цирцинарный бала-нопостит, изъязвления

СО полости рта), а также с симптомами поражения сердечно-сосудистой, нервной системы и патологией почек.

При диссеминированной хламидийной инфекции у пациентов обоего пола могут развиться пневмония, перигепатит, перитонит.

Диагноз и рекомендуемые клинические исследования

Методы лабораторной диагностики в выявлении УГХ выходят на первое место вследствие отсутствия специфических симптомов и преимущественно бессимптомного течения заболевания. Исследование на хламидийную инфекцию рекомендуется проводить:
■ лицам с клиническими и/или лабораторными признаками воспалительного процесса органов урогенитального тракта и репродуктивной системы, при наличии показаний - прямой кишки, ротоглотки, конъюнктивы, суставов;

■ при предгравидарном обследовании половых партнеров;

■ при обследовании женщин во время беременности;

■ при предстоящих оперативных (инвазивных) манипуляциях на половых органах и органах малого таза;

■ лицам с перинатальными потерями и бесплодием в анамнезе;

■ половым партнерам больных ИППП;

■ лицам, перенесшим сексуальное насилие.

В настоящее время при лабораторной диагностике УГХ преимущественно используются молекулярно-биологические методы, направленные на обнаружение ДНК и/или РНК *C. trachomatis:*

■ методы амплификации нуклеиновых кислот: ПЦР, в том числе в режиме реального времени; лигазная цепная реакция.

Согласно клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов и косметологов, другие методы лабораторных исследований, в том числе метод прямой иммунофлюоресценции, ИФА для обнаружения АТ к *C. trachomatis,* микроскопический и морфологический методы, для диагностики хламидий-ной инфекции считаются категорически недопустимыми.

Для исключения ложноположительных или ложноотрицательных результатов лабораторных исследований необходимо строго соблюдать ряд требований по срокам и технике взятия материала:

■ получение клинического материала из уретры не ранее чем через 3 ч после последнего мочеиспускания, при наличии обильных уретральных выделений - через 15-20 мин после мочеиспускания;

■ получение клинического материала из цервикального канала и влагалища вне менструации, обработка сухим стерильным ватным тампоном области последующего взятия материала для удаления слизи и свободно стекающего отделяемого;
■ взятие материала через 10 дней от окончания местных процедур и через 30 дней от окончания приема антибактериальных ЛС.

Больных с выявленным УГХ необходимо обследовать на другие ИППП.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику проводят со специфическими урогенитальными инфекциями, обусловленными патогенными *(N. gonorrhoeae, T. vaginalis)* и условно-

патогенными микроорганизмами на основании клинико-лабо-раторных критериев. Хламидийный РеА следует дифференцировать с поражением суставов другой этиологии на основании анамнестических, клинико-инструментальных и лабораторных данных.

Клинические рекомендации

Своевременное эффективное лечение УГХ способствует профилактике осложнений и инфицирования половых партнеров и новорожденных.

ЛС выбора являются антибактериальные препараты, активные в отношении *C. trachomatis.*

Взрослым, подросткам и детям с массой тела >45 кг назначают следующие ЛС. Основные ЛС:

Доксициклин *100 мг 2 р/сут течение*

7 дней или Азитромицин *1,0 г однократно или* Джозамицин *500 мг 3 р/сут в течение 7 дней.* Альтернативные ЛС: Офлоксацин *400 мг 2 р/сут в течение 7 дней.*

Длительность курса терапии верхних отделов мочеполовой системы, органов малого таза и других мочеполовых органов может быть увеличена до 14-21 дня в зависимости от выраженности клинических проявлений воспалительного процесса, результатов лабораторных и инструментальных исследований.

Лечение беременных, больных хлами-дийной инфекцией, осуществляется на любом сроке беременности антибактериальными препаратами с учетом их влияния на плод при участии врачей-акушеров-гинекологов:

Джозамицин *500 мг 3 р/сут в течение*

7 дней или Азитромицин *1,0 г однократно.* У детей с массой тела < 45 кг применяют:

Джозамицин *50 мг/кг массы тела в сутки, разделенные на 3 приема, в течение 7 дней или* Азитромицин *10 мг/кг массы тела в сутки, в течение 7 дней.* Не рекомендуется проведение системной энзимотерапии, иммуномодулирующей терапии и терапии местными антисептическими препаратами.

Оценка эффективности лечения

Больным УГХ и их половым партнерам рекомендуется воздерживаться от незащищенных половых контактов до завершения лечения и получения результатов контрольного обследования.

Контроль излеченности хламидийной инфекции проводится методом амплификации:

■ РНК (NASBA) через 14 дней после окончания терапии;

■ ДНК (ПЦР, ПЦР в реальном времени) - не ранее чем через 1 мес после окончания терапии.

Контрольные обследования детей с целью оценки эффективности лечения осуществляются при помощи бактериологического исследования.

При отрицательных результатах обследования пациенты дальнейшему наблюдению не подлежат, однако следует учитывать высокий риск реинфицирова-ния.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Использование антибактериальных препаратов может приводить к развитию аллергических реакций, обострению рецидивирующего кандидозного вульвова-гинита, возникновению фотосенсибилизации (фторхинолоны).

Ошибки и необоснованные назначения

Применение фторхинолонов (за исключением офлоксацина) при УГХ неэффективно.

Прогноз

При своевременном выявлении и адекватном лечении прогноз благоприятный.

Литература

1. Глыбочко П.В., Бакулев А.Л., Свистунов А.А. BASE-синдром, ассоциированный с инфекциями, передаваемыми половым путем. Саратовский медицинский университет, 2005. 181 с.

2. Клинические рекомендации «Хламидий-ная инфекция». Российское общество

дерматовенерологов и косметологов. 2016.

3. Палагин И.С., Эйдельштейн И.А., Голуб А.В. Хламидийная инфекция у мужчин - недооцененная угроза // Эффективная фармакотерапия. 2015. № 4. С. 34-38.

4. Meyer T. Diagnostic procedures for the detection of Chlamydia trachomatis infections // Microorganisms. 2016 Aug 5. Vol. 4, N 3.

5. Moazenchi M., Totonchi M., Salman Yazdi R., Hratian K., Mohseni Meybodi M.A., Ahmadi Panah M., Chehrazi M., Mohseni Meybodi A. The impact of Chlamydia trachomatis infection on sperm parameters and male fertility: A comprehensive study // Int J STD AIDS. 2018 Apr.Vol. 29, N 5. P. 466-473.

6. Wu I.B., Schwartz R.A. Reiters syndrome: the classic triad and more // J Am Acad

Dermatol. 2008 Jul. Vol. 59, N 1. P. 113-21.

Урогенитальный кандидоз

Урогенитальный кандидоз (УГК) - воспалительное заболевание мочеполового тракта, обусловленное дрожжеподобными грибами рода *Candida.*

Эпидемиология

УГК может возникать у лиц обоих полов, однако чаще наблюдается у женщин репродуктивного возраста. К наиболее частым формам УГК у женщин относится вульвовагинит, у мужчин - баланопостит. Частота регистрации кандидозного вульвовагинита за последние 10 лет увеличилась почти в 2 раза и составляет 30-45% в структуре инфекционных поражений вульвы и влагалища. По данным исследователей, 70-75% женщин имеют в течение жизни хотя бы один эпизод кандидозного вульвовагинита, диагностированный врачом, при этом у 5-10% из них заболевание приобретает рецидивирующий характер. Истинная заболеваемость УГК может быть еще выше из-за нежелания пациентов обращаться за медицинской помощью и высокого процента самолечения. 10-20% женщин являются бессимптомными носителями грибов рода *Candida,* локализующихся во влагалище; у беременных женщин колонизация может достигать 40%. В соответствии с рекомендациями ВОЗ с 1999 г. УГК выведен из числа ИППП.

Этиология и патогенез

Грибы рода *Candida:*

1) *Candida albicans* - доминирующий возбудитель заболевания;

2) *Candida non-albicans (C. glabrata, C. tropicalis, C. krusei, C. parapsilosis,* реже - *C. lipolytica, C. rugosa, C. norvegensis, C. famata, C. zeylanoides)* - выявляются при рецидивирующем УГК, протекающем на фоне СД, ВИЧ-инфекции, постменопаузы;

3) *Candida spp.* - условно-патогенные микроорганизмы, являющиеся факультативными анаэробами и обладающие тропизмом к тканям, богатым гликогеном.
На простых питательных средах при 25-27 °С грибы рода *Candida* образуют дрожжевые и псевдоги-фальные клетки. Колонии выпуклые, блестящие, сметанообразные, непрозрачные. В тканях грибы рода *Candida* растут в виде дрожжей и псевдогиф. При подавлении реактивности организма под воздействием провоцирующих факторов (табл. 15.1) грибы рода *Candida* проникают в поверхностный эпителий СО влагалища и вызывают воспалительную реакцию с участием полиморфноядерных лейкоцитов и макрофагов. Воспалительный ответ сопровождается густыми адгезивными выделениями творожистого характера, вагинальным зудом, жжением, отеком и гиперемией слизистой. Классификация МКБ-10.

В37.3 Кандидоз вульвы и вагины.

В37.4 Кандидоз других урогенитальных локализаций.

Кандидозный: баланит (N51.2); уретрит (N37.0).

Таблица 15.1. Факторы, провоцирующие начало развития урогенитального кандидоза

Экзогенные факторы	Эндогенные факторы
Длительный прием иммунодепрессантов, антибактериальных, ГК и цитостатических препаратов, лучевая терапия	Эндокринные заболевания (СД, ожирение, патология ЩЖ)
Ношение тесной одежды и белья из синтетических тканей	Фоновые гинекологические заболевания
Регулярное применение гигиенических прокладок и тампонов	Локальные иммунные нарушения, обусловленные врожденными качествами эпителиоцитов влагалища
Длительное использование внутриматочных средств, влагалищных диафрагм, спринцевание, использование спермицидов	
Чрезмерное употребление пищи, богатой сахаром и углеводами, нехватка питательных веществ и похудение вследствие диет с ограничением приема пищи	
Бесконтрольное самолечение антибиотиками	

Клиническая картина

Рядом экспертов предлагается использовать в повседневной практике следующую клиническую классификацию для решения вопроса о тактике ведения больных:

1) неосложненный (спорадический) УГК: вызывается *C. albicans,* выявляется впервые или развивается спорадически (менее 4 раз в год), сопровождается умеренными проявлениями вульвовагинита, наблюдается у женщин, не имеющих провоцирующих заболевание факторов;

2) осложненный (рецидивирующий) УГК: вызывается *C. non-albicans,* является рецидивирующим (развивается 4 раза в год и более), сопровождается выраженными объективными симптомами вульвовагинита, наблюдается у женщин, имеющих провоцирующие заболевание факторы. Характерные клинические симптомы УГК у женщин и мужчин представлены в табл. 15.2.

К осложнениям УГК у женщин относятся воспалительные заболевания органов малого таза и мочевыделительной системы. На фоне УГК возрастает частота развития осложнений течения беременности и увеличивается риск инфицирования плода, что может привести к его внутриутробной гибели или преждевременным родам. В послеродовом периоде у женщин возможно развитие кандидозного эндометрита. У новорожденных кандидоз может протекать в виде локализованной

инфекции или диссеминированного поражения, развившегося в результате кандидемии.

Диагностика

Верификация диагноза УГК базируется на результатах лабораторных исследований:

1) микроскопического исследования на-тивных препаратов;

2) культурального исследования с видовой идентификацией возбудителя;

3) молекулярно-биологических методов с обнаружением специфических фрагментов ДНК/РНК возбудителя.

Таблица 15.2. Клиническая картина урогенитального кандидоза

Клиническая картина УГК у женщин	
Субъективные симптомы	Объективные симптомы
Белые, желтовато-белые творожистые, густые или сливкообразные выделения из половых путей, усиливающиеся перед менструацией	Белые, желтовато-белые творожистые, густые или сливкообразные вагинальные выделения, адгезированные на СО вульвы, в заднем и боковых сводах влагалища
Зуд, жжение на коже и слизистых оболочках аноге-нитальной области	Экскориации, множественные трещины в области наружных половых органов и слизистых оболочек
Дискомфорт в области наружных половых органов	Гиперемия и отечность в области вульвы, влагалища
Диспареуния	При рецидивирующем вульвовагините - сухость, атрофичность, лихенификации в области поражения, скудные беловатые вагинальные выделения
Дизурия	
Клиническая картина УГК у мужчин	
Субъективные симптомы	Объективные симптомы
Гиперемия и отечность в области головки полового члена	Гиперемия и отечность в области головки полового члена
Зуд, жжение в области головки полового члена	Трещины в области головки полового члена
Высыпания в области головки полового члена, нередко покрытые белым налетом	Высыпания в виде пятен, папул или эрозий в области головки полового члена, нередко покрытые белым налетом
Дискомфорт в области наружных половых органов	
Диспареуния	
Дизурия	

Консультации специалистов (гинекологов, гинекологов-эндокринологов, эндокринологов, гастроэнтерологов) рекомендованы в случае частого рецидивирования УГК после проведенного лечения с целью исключения сопутствующих заболеваний, которые могут способствовать нарушению нормальной влагалищной микробиоты.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальная диагностика УГК проводится с другими урогенитальными заболеваниями и основана на клинико-лабораторных критериях (табл. 15.3).

Лечение

Показанием к проведению лечения является установленный на основании клинико-лабораторных данных диагноз УГК.

Цели лечения:

1) клиническое выздоровление;

2) нормализация лабораторных показателей (отсутствие элементов грибов и повышенного количества лейкоцитов при микроскопическом исследовании;

отсутствие роста или значительное снижение концентрации грибов при культуральном исследовании);

3) предотвращение развития осложнений, связанных с беременностью, послеродовым периодом, выполнением инвазивных гинекологических процедур, неонатальным кандидозом новорожденных.

Общие замечания по терапии

Выбор тактики ведения пациенток с УГК должен быть дифференцированным в зависимости от этиологии, клинической формы заболевания и сопутствующего состояния. Предпочтение следует отдавать средствам широкого спектра действия, что позволяет повысить эффективность лечения и снизить частоту рецидивирования заболевания.

В связи с ростом устойчивости грибов рода *Candida* к системным антимикотическим препаратам, при лечении неосложненного УГК предпочтительнее назначать местнодействующие ЛС и только при невозможности их использования - препараты системного действия. Эффективность однократного применения флуконазола 150 мг и местного (интравагинального) лечения сопоставимы.

Таблица 15.3. Дифференциальная диагностика урогенитального кандидоза

УГК	Урогенитальные заболевания, обусловленные патогенными микроорганизмами *(N. gonorrhoeae, T. vaginalis, C. trachomatis, M. genitalium)*
	Урогенитальные заболевания, обусловленные условно-патогенными микроорганизмами (генитальными микоплазмами, факультативно-анаэробными, аэробными и анаэробными микроорганизмами, в том числе ассоциированными с бактериальным вагинозом)
	Урогенитальные проявления, обусловленные ВПГ

Схемы лечения.

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов и косметологов по ведению больных УГК (Москва, 2015), применяют следующие схемы лечения.

Лечение кандидоза вульвы и вагины: Натамицин, вагинальные суппозитории 100 мг 1 р/сут в течение 6 дней или Клотримазол, вагинальная таблетка 200 мг 1 р/сут перед сном в течение 3 дней или 100 мг 1 р/сут перед сном в течение 7 дней или Клотримазол, крем 1% 5 г интравагинально 1 р/сут перед сном в течение 7-14 дней или Итраконазол, вагинальная таблетка 200 мг 1 р/сут перед сном в течение 10 дней или Миконазол, вагинальные суппозитории 100 мг 1 р/сут перед сном в течение 7 дней или

Бутоконазол, 2% крем 5 г интраваги-нально 1 р/сут перед сном однократно или Флуконазол 150 мг перорально однократно или Итраконазол 200 мг перорально 1 р/день в течение 3 дней. При наличии выраженных объективных симптомов кандидозного вульвовагинита рекомендовано увеличение длительности интравагинальной терапии препаратами группы азолов до 10-14 дней или увеличение дозы флуконазола: 150 мг перорально дважды с промежутком в 72 ч.

Лечение кандидозного баланопос-тита:

Натамицин, 2% крем 1-2 р/сут на область поражения в течение 7 дней или Клотримазол, 1% крем 2 р/сут на область поражения в течение 7 дней или Флуконазол 150 мг перорально однократно или Итраконазол 200 мг перорально 1 раз в день в течение 3 дней. Лечение хронического рецидивирующего УГК.

Лечение хронического рецидивирующего УГК проводится в два этапа. Целью первого этапа является купирование рецидива заболевания. Для этого используются схемы лечения, указанные выше.

При хроническом рецидивирующем УГК, вызванном чувствительными к азолам *Candida,* рекомендовано применение местнодействующих азольных препаратов курсом до 14 дней или флуконазола: 150 мг перорально 3 раза с интервалами 72 ч.

При выявлении *C. non-albicans* целесообразно лечение натамицином:

100 мг интравагинально 1 р/сут в течение 6-12 дней.

После достижения клинического и микробиологического эффекта рекомендуется второй этап терапии - поддерживающей, в течение 6 мес одним из препаратов: *Натамицин, вагинальные суппозитории 100 мг 1 раз в неделю или Клотримазол, вагинальная таблетка 500 мг 1 раз в неделю или Флуконазол 150 мг перорально 1 раз в неделю.*

При развитии рецидивов заболевания после отмены поддерживающей терапии менее 4 раз в течение года лечение проводится по схемам терапии отдельного эпизода, если рецидивы развивались более 4 раз в год, следует возобновить курс поддерживающей терапии. *Лечение беременных.* Применяют местнодействующие антимикотические средства:

Натамицин, вагинальные

суппозитории 100 мг 1 р/сут в течение 3-6 дней (разрешен к применению с I триместра беременности) или Клотримазол, вагинальная таблетка 100 мг 1 р/сут перед сном в течение 7 дней (разрешен к применению с II триместра беременности) или Клотримазол, 1% крем 5 г 1 р/сут интравагинально перед сном в течение 7 дней (разрешен к применению с II триместра беременности). Установление излеченности рекомендуется проводить через 14 дней после окончания лечения.

Тактика при отсутствии эффекта от лечения

В случае УГК, резистентного к стандартной терапии, а также рецидивирующей формы УГК рекомендованы видовая идентификация *Candida,* определение чувствительности к антимикотическим препаратам, а также проведение патогенетического лечения, направленного на исключение факторов, предрасполагающих к поддержанию хронического течения заболевания.

Литература

1. Бебнева Т.Н., Дикке Г.Б. Современные особенности кандидозного вульвовагинита и выбора рациональной терапии вне и во время беременности // РМЖ. Мать и дитя. 2018. Т. 1, № 1. С. 49-56.

2. Малова И.О., Кузнецова Ю.А. Современные особенности клинического течения урогенитального кандидоза и анализ антимикотической чувствительности грибов рода Candida // Вестник дерматологии и венерологии. 2015. № 2. С. 68-75.

3. Пестрикова Т.Ю., Юрасова Е.А., Котельникова А.В. Вульвовагинальный кандидоз: современный взгляд на проблему // РМЖ. Акушерство/Гинекология. 2017. № 26. С. 1965-1970.

4. Рахматулина М.Р., Гущин А.Е., Цой Е.Г. Вагинальная кандидозная инфекция: клинические особенности и методы диагностики // Вестник дерматологии и венерологии. 2015. № 2. С. 122-129.

5. Российское общество дерматовенерологов и косметологов. Федеральные клинические рекомендации по ведению больных урогенитальным кандидозом. М., 2015.

Экзема

Экзема (от греч. *ekzeo* - вскипаю) - острое или хроническое рецидивирующее аллергическое заболевание кожи, формирующееся под влиянием экзогенных и эндогенных триггерных факторов и характеризующееся появлением полиморфной сыпи, острой воспалительной реакцией, обусловленной серозным воспалением кожи, и сильным зудом.

Эпидемиология

В структуре дерматологических заболеваний экзема составляет 30-40%. Заболевание встречается в разных возрастных группах и достигает 30-50% всех аллерго-дерматозов. В последние годы отмечается тенденция к росту числа больных с хроническими формами экземы и увеличению случаев тяжелого течения болезни.

Этиология и патогенез

При экземе отмечают полигенное мультифактори-альное наследование с выраженной экспрессивностью и пенетрантностью генов. Развитие экземы происходит в результате комплексного воздействия этиологических и патогенетических факторов: нейроэндокринных, метаболических, инфекционно-аллергических, вегетососудистых и наследственных. Начало заболевания провоцируют экзогенные и эндогенные триггерные факторы (табл. 15.4).

Таблица 15.4. Триггерные факторы, провоцирующие начало развития экземы

Экзогенные факторы	Эндогенные факторы
Бактериальные и грибковые инфекционные агенты Химические вещества Физические факторы ЛС Пищевые продукты	Антигенные детерминанты микроорганизмов из очагов хронической инфекции

Патогенетическое значение в развитии и дальнейшем течении экземы имеет патология ЖКТ и гепатобили-арной системы, сопровождающаяся ферментопатиями, дискинезиями, нарушением мембранного пищеварения и всасывания. В последние годы большое внимание уделяют изучению состояния микробиоты кожи у больных экземой. Видовые и количественные изменения состава нормальной микрофлоры кожи могут сопровождаться развитием заболевания или его манифестацией. В соскобах пораженного эпидермиса у больных микробной экземой в 80% случаев высевается *Staphylococcus aureus,* в 14% - *S. haemolyticus,* в 40,7% - нели-пофильные дрожжевые грибы, преимущественно рода *Candida spp.* В последнее время количество носителей грибов рода *Candida* возросло с 5,7 до 42,5%. Антигены грибов рода *Candida* являются полноценными антигенами, и в ответ на них в организме развивается гиперчувствительность замедленного типа, что отягощает течение экземы.

Классификация МКБ-10. L30.0 Монетовидная экзема. L30.1 Дисгидроз (помфоликс). L30.2 Кожная аутосенсибилизация (экзематозная). L30.3 Инфекционная экзема.

Клиническая картина

В отечественной дерматологии экзему классифицируют в зависимости от особенностей клинической картины.

I. Экзема истинная:

1) идиопатическая;

2) дисгидротическая;

3) пруригинозная;

4) роговая;

II. Экзема микробная:

1) нумулярная;

2) паратравматическая;

3) микотическая;

4) интертригинозная;

5) варикозная;

6) сикозиформная;

7) экзема сосков и околососкового кружка молочной железы женщин.

III. Экзема себорейная.

IV. Экзема детская.

V. Экзема профессиональная. Клиническая картина экземы может протекать остро (менее 2 мес), подостро (не более 6 мес) или хронически (6 мес и более).

Острая стадия заболевания характеризуется появлением везикул на эритематозной и отечной коже, точечных эрозий с мокнутием, серозных корочек, экскориаций, реже - папул и пустул.

Подострая стадия заболевания характеризуется эритемой, лихенификацией, чешуйками и экскориациями.

Хроническая стадия заболевания характеризуется инфильтрацией, усилением кожного рисунка пораженного участка, поствоспалительной гипоили гиперпигментацией.

Постоянными признаками экземы являются зуд, жжение, болезненность в очагах поражения. Симптомы усиливаются при обострении заболевания.

I. *Истинная экзема.*

1. *Идиопатическая экзема* в острой стадии характеризуется гиперемией и отечностью кожи в области поражения, везикулами, точечными эрозиями с мокнутием, серозными корочками, экскориациями. Типичен полиморфный характер высыпаний. Границы очагов нечеткие. Процесс симметричный, локализуется на лице и конечностях с чередованием участков здоровой и пораженной кожи. При тяжелом течении процесса возможно развитие эритродермии. Зуд умеренной интенсивности. При хронизации процесса нарастают явления инфильтрации и лихенификации, появляются трещины.

2. *Дисгидротическая экзема* характеризуется появлением на боковых поверхностях пальцев кистей и стоп, на коже ладоней и подошв зудящих пузырьков величиной 1-5 мм с плотной покрышкой. После вскрытия покрышек образуются эрозии с мокнутием, серозные корки, трещины и шелушение.

3. *Пруригинозная экзема* характеризуется мелкими, зудящими папулове-зикулами на плотном основании, невскрывающимися и не образующими корок, локализующимися на лице, разгибательных поверхностях конечностей, локтевых и коленных сгибах,

половых органах. Течение процесса хроническое с развитием на фоне высыпаний инфильтрации и лихенифи-кации.
4. *Роговая экзема* проявляется гиперкератозом ладоней и подошв, на фоне которого возникают глубокие, болезненные трещины. Течение хроническое, часто резистентное к терапии. II. *Микробная экзема* проявляется асимметричными очагами поражения, центральная часть которых покрыта гнойными и серозными корками. После снятия корок обнажается эрозивная поверхность с мокнутием. Границы очагов четкие. Высыпания сопровождаются интенсивным зудом.

1. *Нумулярная экзема* - разновидность микробной экземы, очаги которой имеют округлую форму, четкие границы и локализуются обычно на верхних и нижних конечностях, значительно реже на туловище. Бляшки представляют собой скопление мелких папул, везикул, серозно-гнойных корок.

2. *Паратравматическая экзема* развивается в области послеоперационных рубцов, местах неправильного наложения гипсовых повязок. Характеризуется возникновением островоспалительной эритемы, экссудативных папул, пустул, образованием корок. Возможно поверхностное склерозирование кожи и отложение гемосидерина в тканях.

3. *Варикозная экзема* возникает на фоне варикозной болезни. Развитию заболевания способствует нерациональная наружная терапия варикозных язв. Очаги поражения локализуются преимущественно в области нижней трети голеней, часто в непосредственной близости к варикозным язвам.

4. *Сикозиформная экзема* развивается на фоне вульгарного сикоза, процесс может распространяться за пределы области оволосения, образуются «серозные колодцы», мокнутие и зуд, со временем появляется лихенификация кожи. Процесс локализуется на верхней губе, подбородке, подмышечной области, лобке.

5. *Экзема сосков* может являться следствием травмы при вскармливании ребенка или осложнением чесотки. Характеризуется развитием на фоне незначительной эритемы слабо выраженной инфильтрации, мокнутия с наличием серозно-геморрагических корок, шелушения, возможно появление трещин и пустул. Обычно носит двусторонний характер и не сопровождается уплотнением соска.

III. *Себорейная экзема* начинается на волосистой части головы, в заушных областях, на шее с появления желтовато-розовых эритематозных инфильтрированных пятен с четкими или расплывчатыми границами, с мелкопластинчатым шелушением в виде чешуек желтого цвета жирной консистенции. Процесс сопровождается экссудацией и образованием себорейных корок желтоватого или грязно-серого цвета. Зуд выражен. Процесс развивается на фоне жирной себореи. В области волосистой части головы волосы склеены экссудатом, имеются чешуйки и корки.

IV. *Экзема у детей* может проявляться клиническими признаками истинной, себорейной или микробной экземы. Признаки экземы у детей чаще возникают в возрасте 3-6 мес. В клинической картине преобладают процессы экссудации: ярко выражены гиперемия, отечность, мокнутие, наслоение серозных корок. Появляется так называемый «молочный» струп. Эритематозные очаги имеют блестящую поверхность, горячие на ощупь. Дети страдают от бессонницы и зуда. Течение экземы хроническое, рецидивирующее, нередко с трансформацией в АтД.

V. *Профессиональная экзема* развивается при изменении аллергической реактивности организма под воздействием производственных аллергенов. Как правило, проявляется на открытых участках кожи, в местах контакта с раздражителем. При исчезновении этиологического фактора заболевание разрешается, однако при поливалентной сенсибилизации устранение этиологического фактора не предупреждает развитие рецидивов. Профессиональная экзема часто

сопровождается респираторными изменениями, бронхоспазмом, АР, аллергическим конъюнктивитом.

Диагностика

Диагноз экземы ставится на основании данных анамнеза и клинической картины заболевания. Дополнительно назначаются следующие *лабораторные исследования:*

■ клинические анализы крови и мочи;

■ биохимический анализ крови;

■ определение уровня общего IgE в сыворотке крови иммуноферментным методом;

■ аллергологическое исследование сыворотки крови;

■ при вторичном инфицировании - куль-туральное исследование с целью идентификации возбудителя и определения его чувствительности к антибактериальным препаратам;

■ определение АТ к антигенам лямблий, аскарид, описторхий, токсокар и других в сыворотке крови.

Гистологическое исследование био-птатов кожи проводится по показаниям с целью дифференциальной диагностики.

Диагноз профессиональной экземы подтверждается кожными пробами с предполагаемыми профессиональными раздражителями, аллергологи-ческими, иммунологическими тестами, методами функциональной диагностики.

По показаниям назначаются *консультации специалистов:* гастроэнтеролога, психоневролога, аллерголога, терапевта, эндокринолога.

Дифференциальная диагностика наиболее распространенных клинических форм экземы представлена в табл. 15.5.

Лечение

Общие замечания по терапии

Лечение экземы начинают с ограничения контакта с выявленными и потенциальными аллергенами. При всех формах экземы назначают общую гипосенсибили-зирующую терапию. При локализации высыпаний на нижних конечностях и выраженной отечности по согласованию с терапевтом возможно назначение мочегонных препаратов, при нарушении периферического кровообращения - антиагрегантов и венотоников, при эндотоксемии - энте-росорбентов.

Показания к госпитализации: наличие островоспалительных явлений, приводящих к утрате трудоспособности.

Схемы лечения

Согласно Федеральным клиническим рекомендациям Российского общества дерматовенерологов и косметологов по ведению больных экземой (Москва, 2015), применяют следующие схемы лечения.

Медикаментозное лечение

Системная терапия. 1. *АГП.*

В острой стадии экземы применяют АГП I поколения:

Акривастин 8,0 мг перорально 2 р/сут в течение 10-20 дней или Клемастин 1,0 мг перорально 2 р/сут или 2,0 мг внутривенно или внутримышечно 2 р/сут в течение 10-20 дней или Мебгидролин 100 мг перорально 2 р/сут в течение 10-20 дней

или Хлоропирамин 25 мг перорально 3-4 р/сут или 20-40 мг внутривенно или внутримышечно 1-2 р/сут в течение 10-20 дней или Хифенадин 25 мг перорально 2 р/сут в течение 10-20 дней или Диметинден 4 мг перорально 1 р/сут в течение 10-20 дней.

В дальнейшем используются препараты II и III поколений:

Лоратадин 10 мг перорально 1 р/сут в течение 10-20 дней или Цетиризин 10 мг перорально 1 р/сут в течение 10-20 дней или Левоцетиризин 5 мг перорально 1 р/сут в течение 10-20 дней или

Таблица 15.5. Дифференциальная диагностика экземы

Истинная экзема	АтД
	Токсидермия
	Пиодермия
	Аллергический контактный дерматит
Дисгидротическая экзема	Ладонно-подошвенный псориаз
	Пустулезный бактерид (синдром Эндрюса)
	Дерматомикозы (эпидермофития стоп)
	Дисгидроз
	Эпидермофитии стоп
	Пустулезный псориаз ладоней и подошв
	Хронический акродерматит Аллопо
	Буллезный пемфигоид (в исключительных случаях)
Пруригинозная экзема	Чесотка
	Детская почесуха
	Стойкая папулезная крапивница
	Герпетиформный дерматит Дюринга
Роговая экзема	Псориаз ладоней и подошв
	Рубромикоз
	Эпидермофития стоп
	Кератодермия
Нумулярная экзема	Бляшечный парапсориаз
	Розовый лишай
	Себорейная экзема
Паратравматическая экзема	Контактный дерматит
	Псориаз
	Гипертрофическая форма красного плоского лишая
	Болезнь Шамберга
Сикозиформная экзема	Вульгарный и паразитарный сикоз
Себорейная экзема	Фолликулярный дискератоз Дарье
	Болезнь Девержи
	Себорейная пузырчатка Сенира-Ашера
	Псориаз
	Парапсориаз
Микробная экзема	Стрептодермия
	Контактный аллергический дерматит
	Субкорнеальный пустулез
	Дерматит Дюринга
	Лейшманиоз

Дезлоратадин 5 мг 1 р/сут перорально в течение 10-20 дней или Фексофенадин 120-180 мг перорально 1 р/сут в течение 10-20 дней. 2. *ГК* применяют при наличии выраженного воспаления:

Бетаметазон динатрия фосфат[р] + *бетаметазон (Бетаметазона дипропионат*[♠] *) 2,0 мг/5,0 мг (1,0 мл) внутримышечно однократно (при необходимости повторяют через 10 сут, но не более 2 инъекций) или*

Преднизолон 25-30 мг/сут перорально в течение 5-25 дней; назначение более 7 дней с дальнейшим снижением дозы на 5,0 мг каждые 5 дней до полной отмены препарата или

Дексаметазон 0,004-0,008 мг/сут (1,0-2,0 мл) в течение 3-7 дней.

3. При выраженном кожном зуде назначают *транквилизатор с антигистаминным действием:*

Гидроксизин 25 мг перорально 2-4 р/сут в течение 3-4 нед.

4. При наличии выраженной экссудации назначают *детоксикационную терапию:*

Натрия хлорид 200-400 мл 2- 3 раза в неделю в/в капельно со скоростью 40-60 капель в минуту, на курс 3- 5 вливаний или Натрия хлорид + меглюмина натрия сукцинат + калия хлорид + натрия гидроксид + магния хлорид 200-400 мл 2-3 раза в неделю в/в капельно со скоростью 40-60 капель в минуту, на курс 3-5 вливаний.

5. При наличии микробной экземы, вторичного инфицирования, лимфангоита, лимфаденита, повышения температуры применяют *антибактериальные препараты:*

Ампициллин + клавулановая кислота 875 мг + 125 мг перорально 2 р/сут или 500 мг + 125 мг перорально 3 р/сут в течение 7-10 дней или Доксициклин 200 мг однократно, затем 100 мг 2 р/сут перорально в течение 7-10 дней или Левофлоксацин 250 мг или 500 мг перорально 1-2 р/сут течение 5-7 дней или Офлоксацин 200 мг перорально 2 р/сут в течение 5-7 дней или Цефазолин 1,0 г внутримышечно 2 р/сут в течение 7-10 дней или Цефотаксим 1,0 г внутримышечно 3 р/сут в течение 7-10 дней или Цефтриаксон 1,0-2,0 г

внутримышечно 1 р/сут в течение 7-10 дней или Ципрофлоксацин 250-500 мг перорально 2 р/сут в течение 5-7 дней. 6. При роговой экземе в случаях выраженной инфильтрации, гиперкератоза и торпидности к проводимой терапии рекомендуется назначение *ретиноидов: Ацитретин 10-25 мг/сут перорально в течение 8-12 нед. Наружная терапия.*

1. Примочки с 1% раствором *танина,*

2% раствором борной кислоты, 0,25% раствором серебра нитрата, ванночки с 0,01-0,1% раствором калия перманганата, раствором цинка оксида 1-2 р/сут в течение 4-7 дней.

2. Антисептические наружные препараты:

Раствор бриллиантового зеленого, спиртовой 1% наружно на область высыпаний 2-3 р/сут в течение 5-14 дней или

Борная кислота + резорцин + фенол + фуксин, спиртовой раствор наружно на область высыпаний 2-3 р/сут в течение 5-14 дней или

Метилтиониния хлорид, водный раствор 1%, наружно на область высыпаний 2-3 р/сут в течение 5-14 дней или
Хлоргексидин, водный раствор 0,05% наружно на область высыпаний 2-3 р/сут в течение 5-14 дней.

3. ГК:

Гидрокортизон + окситетрациклин, аэрозоль 2 р/сут наружно в течение 5-7 дней или Оксициклозоль♠¤, аэрозоль 2 р/сут наружно в течение 7-10 дней или Бетаметазон (Бетаметазона валерат♠), крем, мазь 0,1% 1 р/сут наружно в течение 7-20 дней или Бетаметазон (Бетаметазона дипропионат♠), крем, мазь 0,025%, 0,05% 2 р/сут наружно в течение 7-14 дней или Гидрокортизона 17-бутират, крем, мазь 0,1% 2

р/сут наружно в течение 2-4 нед или Клобетазола пропионат, крем, мазь 0,05% 2 р/сут наружно в течение 7-10 дней или Метилпреднизолона ацепонат, крем, мазь 0,1% 1 р/сут наружно в течение в течение 2-4 нед или Мометазон, крем, мазь 0,1% 1 р/сут наружно в течение 2-4 нед или Алклометазон, крем, мазь 0,05% 2-3 р/сут наружно в течение 10-20 дней.

4. По мере стихания острых воспалительных явлений используют пасты, содержащие 2-3% ихтаммол, деготь березовый, нафталанскую нефть, 0,5-1% серу, 2-5% борно-цинко-нафталановую пасту, 2-5% дегтярно-нафталановую пасту. Пасты назначают как самостоятельно, так и в сочетании с ГКС наружного применения.

5. Комбинированные ЛС: Бетаметазон + гентамицин + клотримазол 2 р/сут наружно в течение 7-14 дней или Бетаметазон + гентамицин 2 р/сут наружно в течение 7-14 дней или Гидрокортизон + натамицин + неомицин 2-4 р/сут наружно в течение 7-14 дней или Гидрокортизон + окситетрациклин 2 р/сут наружно в течение 7-14 дней или Клиохинол + флуметазон 2 р/сут наружно в течение 7-14 дней или Неомицин + флуоцинолона ацетонид 2 р/сут наружно в течение 7-14 дней или Бетаметазон + фузидовая кислота 2 р/сут наружно в течение 7-14 дней или Гидрокортизон + фузидовая кислота 2 р/сут наружно в течение 7-14 дней.

6. При микробной экземе эффективны мази, содержащие только антибактериальные препараты: Гентамицин, мазь 0,1% 2 р/сут наружно в течение 7-10 дней или Клиндамицин, гель 1% 2 р/сут наружно в течение 7-10 дней или Фузидовая кислота, гель 2% р/сут наружно в течение 7-10 дней или Мупироцин 2% 3 р/сут наружно в течение 7-10 дней или Неомицин, аэрозоль 2 р/сут наружно в течение 7-10 дней или Тетрациклин, мазь 3% 2 р/сут наружно в течение 7-10 дней или Эритромицин, мазь 10 000 ЕД/г 2 р/сут наружно в течение 7-10 дней.

Немедикаментозное лечение

Физиотерапевтическое лечение

Узкополосная средневолновая ультрафиолетовая терапия с длиной волны 311 нм, 4-5 раз в неделю, на курс от 25 до 30 процедур.

Низкоинтенсивное лазерное излучение красного спектра с длиной волны 0,632 мкм и инфракрасного с длиной волны 0,8-1,2 мкм, на курс 15-20 процедур при ограниченных формах.

ПУВА-терапия 4 раза в неделю на курс 15-20 сеансов (в тяжелых случаях при распространенных высыпаниях).

Режим охранительный: исключение контактов с возможными аллергенами и гистаминолибераторами, ограничение стрессовых ситуаций, водных процедур, сон не менее 8 ч.

Диета: из рациона больных экземой исключаются яйца, цитрусовые, мясо птицы,

жирные сорта рыбы, мясные бульоны, цельное молоко, орехи, газированные напитки, красные вина, морепродукты, бобовые, грибы, томаты, шпинат, шоколад, какао, кофе, приправы, майонез, острые блюда.

Критерии эффективности лечения

При своевременно начатой и адекватной терапии через 5-7 сут уменьшается выраженность воспаления, прекращаются зуд и экссудация, прекращают появляться новые элементы. Клиническое выздоровление наступает примерно через месяц с момента начала лечения.

Экзема относится к хроническим дерматозам, поэтому целью поддерживающей терапии служит продление состояния клинической ремиссии и уменьшение частоты развития рецидивов. При отсутствии эффекта от лечения проводятся консультации других специалистов с целью выявления и лечения соматической патологии.

Профилактика

Режим больного экземой является охранительным: исключение контактов с возможными аллергенами, ограничение стрессовых ситуаций, водных процедур, соблюдение диеты, профилактическое использование смягчающих кремов, эмолентов, корнеопротекторов, нейтральных моющих средств. Одежда не должна вызывать перегрева, не содержать шерстяных и синтетических компонентов, воздух в помещении должен быть увлажнен. В профилактике экземы важнейшими задачами являются правильный уход за кожей, а также сведение к минимуму причин, приводящих к рецидивам. Больные с экземой должны находиться на диспансерном учете у дерматолога.

Литература

1. Каракаева А.В., Утц С.Р. Роль нарушений эпидермального барьера в патогенезе экземы (обзор) // Саратовский научно медицинский журнал. 2014. Т. 10, № 3. С. 525-530.

2. Перламутров Ю.Н., Ольховская К.Б. Практические аспекты ведения больных с хронической экземой кистей // Вестник дерматологии и венерологии. 2013. Т. 6. С. 90-93.

3. Померанцев О.Н., Потекаев Н.Н. Заболеваемость болезнями кожи и подкожной клетчатки как медико-социальная проблема // Клиническая дерматология и венерология. 2013. Т. 6. С. 4-6.

4. Российское общество дерматовенерологов и косметологов (РОДВК); Федеральные клинические рекомендации по ведению больных экземой. М., 2015.

5. Соколова Т.В., Малярчук А.П., Сафонова Л.А. Стратегия выбора наружной терапии при микробной экземе // Клиническая дерматология и венерология. 2017. Т. 3. С. 46-63.

Глава 16. Заболевания нервной системы

Указатель описаний ЛС

Антидепрессанты

Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

Флуоксетин

Антидепрессанты трициклические

Амитриптилин

Доксепин

Имипрамин

Нортриптилин

Тримипрамин

Миртазапин

Антипсихотические препараты

ЗипрасидонАрипипразол

Барбитураты

Фенобарбитал[с] *Примидон*[с] *Бензобарбитал*[с]

Бензодиазепины

Диазепам[с] *Клоназепам*[с] *Клобазам*[с]

Гидантоины

Фосфенитоин[рс] *Фенитоин*

Карбамазепины

Карбамазепин[с]

Сукцинимиды

Этосуксимид[с] *Петнидан*[рс]

Противоэпилептические препараты

Вальпроевая кислота[с]

Бриварацетам

Вигабатрин

Зонисамид

Топирамат

Окскарбазепин

Лакосамид

Ламотриджин

Леветирацетам

Перампанел

Прегабалин

Рамисемид[с]

Руфинамид

Стирипентол[р]

Тиагабин

Эсликарбазепин

Антикоагулянты прямого действия

Гепарин натрия

Низкомолекулярные гепарины

Эноксапарин натрия Дальтепарин натрия Надропарин натрия

Статины

Аторвастатин ПравастатинРозувастатинСимвастатин

Фибраты

Безафибрат ФенофибратЦипрофибрат

Тромболитики

Тканевой активатор плазминогена (алтеплаза)

Осмотические диуретики

Маннитол

Антикоагулянты непрямого действия

Эноксапарин натрия Надропарин натрия Дальтепарин натрия Альдепарин[р]

Новые оральные антикоагулянты

Дабигатрана этексилат

Ривароксабан

Апиксабан

Антидот дабигатрана этексилат

Идаруцизумаб

Антиагреганты

Ацетилсалициловая кислота Клопидогрел

Блокаторы кальциевых каналов

Нимодипин

Противоэпилептические препараты

Вальпроевая кислотаЛеветирацетам

Средства для наркоза

Тиопентал натрияПропофол

м - ЛС для местного применения.

с - ЛС для системного применения.

Головная боль

Головная боль (ГБ) - болезненное ощущение, возникающее кверху от бровей и до шейно-затылочной области, обусловленное детерминированной дисфункцией вазомоторной регуляции.

Эпидемиология

ГБ - одна из наиболее частых жалоб, предъявляемых на амбулаторном приеме каждым вторым пациентом. По данным последних эпидемиологических исследований, более 70% населения развитых стран жалуются на эпизодические или хронические ГБ. По статистике, в течение года 90% людей хотя бы раз испытывают ГБ, а приблизительно у 1% пациентов, попадающих в отделение интенсивной терапии, ГБ является причиной какого-либо заболевания. Для более точного выявления причины и этиологии ГБ была предложена Международная классификация головных болей, которая впервые появилась в 1998 г., в настоящее время используется 3-е издание 2013 г.

Международная классификация головной боли (МКГБ), 3-е издание (2013 г.).

Часть I. Первичные ГБ.

1. Мигрень.

2. Головная боль напряжения (ГБН).

3. Пучковая (кластерная) ГБ и другие тригеминаль-ные вегетативные (автономные) цефалгии.

4. Другие первичные ГБ. Часть II. Вторичные ГБ.

1. ГБ, связанные с травмой головы и/или шеи (критерии диагностики 7 дней после травмы).

2. ГБ, связанные с сосудистыми поражениями черепа и шейного отдела позвоночника.

3. ГБ, связанные с несосудистыми внутричерепными поражениями.

4. ГБ, связанные с различными веществами или их отменой.

5. ГБ, связанные с инфекциями.

6. ГБ, связанные с нарушением гомеостаза.

7. Головные и лицевые боли, связанные с нарушением структур черепа, шеи, глаз, ушей, носовой полости, пазух, зубов, ротовой полости или других структур черепа и лица.

8. ГБ, связанные с психическими заболеваниями.

9. Краниальные невралгии и центральные причины лицевой боли.

10. Другие ГБ, краниальные невралгии, центральные или первичные лицевые боли.

Первичные ГБ - это самостоятельные нозологические формы, встречаются в 90-95% случаев ГБ, не являются результатом какого-либо заболевания, ГБ - единственный симптом, нет органических причин ГБ. К ним относятся мигрень, пучковые ГБ или КГБ, хроническая пароксизмальная гемикрания и ГБ мышечного напряжения.

Вторичные, или симптоматические, ГБ, причиной которых являются какие-либо заболевания (черепно-мозговая травма, сосудистая патология мозга, опухоли и т.д.).

Мигрень

Мигрень - хроническое заболевание, проявляющееся периодическими приступами пульсирующей ГБ, продолжительностью от 4 до 72 ч, как правило, односторонней локализации в лобно-глазнично-височной области, которая сопровождается повышением чувствительности к свету - фотофобия и к звуку - фонофобия, а также тошнотой и иногда рвотой.

Эпидемиология

Частота приступов мигрени колеблется от 25 до 40% взрослого населения планеты.

Этиология и патогенез

Развитие мигрени связано с нарушениями в ЦНС. Эти нарушения вызывают каскад биохимических изменений, который действует на сосуды. Каждый сосуд иннервируется нервами, отвечающими за констрикцию и дилатацию в зависимости от необходимости организма. Считается, что сбой в ЦНС вызывает патологическую импульсацию и ненужную стимуляцию сосудов. Это, в свою очередь, и приводит к мигренозным болям и другим симптомам.

Факторы, провоцирующие приступ мигрени.

1. Некоторые ЛС и химические вещества.

2. Продукты, которые содержат различные добавки и консерванты, алкогольные напитки, особенно пиво и вино, просроченные, слишком сладкие или подверженные ферментативной обработке продукты.

3. У женщин первый приступ мигрени может быть связан с первой менструацией или с последней (в менопаузе).

4. Неправильный образ жизни.

5. Нерегулярный прием пищи.

6. Пересыпание.

7. Окружающая атмосфера - дым, запахи, мерцающий свет.

Коды по МКБ-10.

G43.0 Мигрень без ауры. G43.1 Мигрень с аурой. G43.3 Хроническая (осложненная) мигрень.

G44.4 Головная боль, вызванная применением ЛС (при сочетании мигрени с абузусной ГБ (ЛИГБ).

Классификация мигрени МКГБ-3 (бета-версия), 2013 г.

1.1. Мигрень без ауры.

1.2. Мигрень с аурой.

1.2.1. Мигрень с типичной аурой.

1.2.1.1. Типичная аура с ГБ.

1.2.1.2. Типичная аура без ГБ.

1.2.2. Мигрень со стволовой аурой.

1.2.3. Гемиплегическая мигрень.

1.2.3.1. Семейная гемиплегическая мигрень.

1.2.3.2. Спорадическая гемиплегическая мигрень.

1.2.4. Ретинальная мигрень.

1.3. Хроническая мигрень.

1.4. Осложнения мигрени.

1.4.1. Мигренозный статус.

1.4.2. Персистирующая аура без инфаркта.
1.4.3. Мигренозный инфаркт.

1.4.4. Эпилептический припадок, вызванный мигренозной аурой.

1.5. Возможная мигрень.

1.6. Эпизодические синдромы, которые могут сочетаться с мигренью.

1.6.1. Повторяющиеся желудочно-кишечные нарушения.

1.6.1.1. Синдром циклических рвот.

1.6.1.2. Абдоминальная мигрень.

1.6.2. Доброкачественное пароксизмальное головокружение.

1.6.3. Доброкачественный пароксизмальный тортиколлис.

Клиническая картина

Приступ мигрени можно разделить на четыре фазы. Причем при каждом приступе течение может быть разным (проявляется одна или две фазы).

1. Продромальная фаза.

2. Аура.

3. Фаза ГБ.

4. Постдромальная фаза.

1. *Продромальная фаза* может появиться за несколько часов или дней до появления приступа мигрени. Характерны следующие симптомы: раздражительность, депрессия, ощущение усталости, общей слабости, частое зевание, бледность кожных покровов, ощущение холода, гиперактивность, нарушение концентрации внимания, частые позывы к мочеиспусканию, нарушения аппетита, запор или понос, повышенная чувствительность к свету и/или звукам.

2. *Аура.* Аура - комплекс очаговых неврологических симптомов продолжительностью не более 60 мин, возникающих вследствие непродолжительного снижения мозгового кровотока в отдельных участках мозга. Фаза ауры появляется за 20-60 мин до приступа мигрени. Может быть одно или несколько нарушений органов чувств. Каждый симптом развивается постепенно, от 5 мин до 1 ч. Наиболее часто появляются следующие симптомы.

■ Повышенная чувствительность к свету, появление пятен или зигзагообразных линий перед глазами, искрящиеся движущиеся фигурки или искажение объектов.

■ Сенсорные нарушения - чувствительность к запахам и звукам; покалывание или онемение в одной части лица или половине тела.
■ Нарушения речи.

3. *Фаза ГБ начинается с аурой или без нее (4-72 ч).* Наиболее часто отмечаются следующие симптомы.

■ ГБ, которая обычно длится от 4 до 72 ч. (Длительность ГБ может быть короче при приеме эффективного препарата.)

■ Пульсирующие боли, интенсивность которых колеблется от умеренной до интенсивной.

■ Боль в передней части головы (у взрослых боль, как правило, с одной стороны).

■ Тошнота, рвота или понос.

ГБ усиливается при обычной нагрузке (ходьба, подъем по лестнице), появляется повышенная чувствительность к свету, звуку, запахам или к прикосновениям. Возможно ощущение усталости, раздражительность, головокружение, нарушение координации движений.

4. *Разрешение.*

■ Уменьшение ГБ.

■ Прекращение рвоты.

■ Глубокий сон.

5. *Постдромальная фаза - период восстановления* после приступа ГБ (от нескольких часов до нескольких дней). После тяжелого приступа мигрени люди часто чувствуют усталость, слабость, раздражительность и вялость. Кроме того, могут быть следующие симптомы: сложность при концентрации внимания и мышления, слабость и болезненность в мышцах, повышение или снижение аппетита, гиперактивность или эйфория, усиление диуреза.

Хроническая мигрень. Самая тяжелая форма, для нее характерны присоединение эмоционально-личностных расстройств (депрессия, тревожные расстройства и т.д.), развитие лекарственного абузуса и значительная дезадаптация. Часто начинается как мигрень без ауры, поэтому рассматривается как осложнение эпизодической формы.

Диагностика и дифференциальная диагностика

Диагноз выставляется на основании клинической картины, данных анамнеза, тщательного анализа характеристик ГБ и их соответствия диагностическим критериям. Лабораторные и инструментальные исследования показаны только при подозрении на вторичный генез мигрени.
В первую очередь необходимо исключить диагноз ГБН (табл. 16.1).

Таблица 16.1. Сравнительная клиническая характеристика мигрени и головной боли напряжения

Клиническая характеристика	Мигрень	ГБН
Локализация ГБ	Чаще односторонняя боль (половина головы), типично чередование сторон. Висок, область глаза, лоб, темя	Двусторонняя, диффузная. В области висков, темени, затылка
Характер боли	Чаще пульсирующий	Сжимающий, опоясывающий, по типу «обруча» или «каски»
Интенсивность боли	Сильная, невыносимая (более 8 баллов по ВАШ)*	Слабая или умеренная (3-5 баллов по ВАШ)*
Сопутствующие симптомы	Тошнота и/или рвота, фоно-и фотофобия	Редко тошнота, возможно присутствие либо фото-, либо фонофобии

Связь интенсивности боли с физической нагрузкой	Обычная физическая нагрузка (например, подъем по лестнице) усиливает боль	Не характерна
Провоцирующие факторы	Эмоциональный стресс, перемена погоды, избыточный или недостаточный сон, менструация, алкоголь, голод, духота	Эмоциональный стресс, вынужденная неудобная поза, вызывающая напряжение мышц головы или шеи
Наследственность	Положительная у 60% пациентов	Не отмечена

* ВАШ - визуальная аналоговая шкала боли.

Лечение

Поведенческая терапия - проводится на амбулаторном приеме, включает разъяснение пациенту доброкачественной природы ГБ, убеждение в отсутствии органического заболевания ЦНС, обсуждение роли провокаторов приступов и необходимости их избегать, факторов риска хронизации (лекарственного абузуса, стресса), краткое обсуждение и обоснование тактики лечения (рассказ о механизмах действия назначенных профилактических средств).

Лечение приступа. В купировании мигренозного приступа доказанную эффективность показали анальгетики (особенно в сочетании с кофеином) и НПВП (табл. 16.2). Анальгетики и НПВП являются основными препаратами в лечении пациентов с ГБ слабой интенсивности, существенно не нарушающей трудоспособность больного.

Во всех случаях следует принимать непролонгированные формы препаратов; при необходимости комбинировать анальгетики с прокинетическими анти-эметиками для стимуляции опорожнения желудка: метоклопрамид в дозе 10 мг или домперидон в дозе 20 мг. Регулярный прием НПВП не должен превышать 3 дней в неделю. В противном случае у больного может развиться коморбид-ная мигрени абузусная ГБ. Парацетамол менее эффективен, нежели ацетилсалициловая кислота и ибупрофен, но у беременных он является препаратом выбора.

Применение препаратов в ректальной форме позволяет избежать их потери при возможной рвоте и улучшить всасываемость при гастростазе, сопровождающем сильную ГБ.

При умеренной и тяжелой боли, нарушающей трудоспособность пациента, к лечению подключают специфические противомигренозные средства (трип-таны). Если же предыдущие атаки не поддавались купированию другими ЛС, пероральные триптаны рекомендованы для терапии при мигренозных атаках всех видов тяжести. Триптаны - специфические антимигренозные препараты - агонисты 5HT1D/1B-рецепторов (суматриптан, золмитриптан). В отличие от симптоматической терапии, их не следует принимать заранее перед атакой. Наиболее высока эффективность в фазу нарастания боли, в то же время они малоэффективны во время ауры. Большинство препаратов хорошо переносятся, противопоказания к их назначению: ИБС, злокачественная гипертензия, тяжелые заболевания почек (самая высокая кар-диобезопасность у *элетриптана).* Необходимо помнить о риске развития лекарственного абузуса, особенно у пациентов с частотой атак ≥10 в месяц. Длительность приема любых обезболивающих средств не должна превышать 8 дней в месяц (1 р/сут). Специфическая терапия приступа мигрени (2-й этап) представлена в табл. 16.3.

Эффективность при разных способах введения одинакова, однако при интра-назальном введении эффект наступает быстрее. Биодоступность интраназаль-ной формы снижается при наличии рвоты. Сопутствующей терапией являются противорвотные средства, существенно уменьшающие выраженность симптомов тошноты и рвоты.

Таблица 16.2. Симптоматическая терапия приступа мигрени (1-й этап)

Анальгетики	Противорвотные
Ацетилсалициловая кислота 900-1000 мг (только для взрослых) *или* Ибупрофен 400-800 мг *или* Диклофенак 50-100 мг *или* Лорноксикам 8 мг. Напроксен 500-1000 мг *или* (если есть противопоказания) Парацетамол 1000 мг	Домперидон 20 мг *или* Метоклопрамид 10 мг

Таблица 16.3. Специфическая терапия приступа мигрени (2-й этап)*

Суматриптан	Таблетки 50 мг и 100 мг, назальный спрей 20 мг, ректальные свечи 25 мг
Элетриптан	Таблетки 20 и 40 мг
Золмитриптан	Таблетки 2,5 мг
Наратриптан	Таблетки 2,5 мг

* Указаны триптаны, зарегистрированные в России.

Профилактика приступов мигрени

Критерии назначения профилактического лечения.

■ Частота дней с ГБ >4 в месяц.

■ Недостаточная эффективность средств для купирования приступов.

■ Продолжительная аура (>60 мин).

■ Тяжелые когнитивные нарушения, наличие факторов риска хронизации (абу-зус, депрессия).

■ Противопоказания для назначения экстренной терапии.

■ Передозировка противомигренозных препаратов.

■ Наличие тяжелых форм мигрени. Длительность профилактического лечения составляет от 6-8 нед до 6-12 мес (в среднем 4 - 6 мес при эпизодической форме, 8-12 мес - при хронической), затем делают попытку постепенной отмены препарата(ов) или снижают их дозировку. Препараты для профилактики приступов мигрени представлены в табл. 16.4.

Основной критерий эффективности профилактической терапии - снижение числа дней с приступами в месяц после 3 мес лечения не менее чем на 50% исходного.

Лечение сочетанной мигрени с лекарственно-индуцированной головной болью (ЛИГБ) включает: поведенческую терапию (разъяснение роли абузуса в учащении эпизодов ГБ), отмену препаратов злоупотребления, подбор обезболивающего препарата другой фармакологической группы для купирования приступа на период отмены, внутривенную детокси-кацию, профилактическое лечение.

Таблица 16.4. Лекарственные средства с доказанной эффективностью, рекомендуемые для профилактики мигрени

Препараты	Суточная доза, мг	Уровень доказательности
ББ		
Метопролол	50-200	А
Пропранолол	40-240	А
АРАII		
Кандесартан	16	А
Антиконвульсанты		
Вальпроевая кислота	500-800	А
Топирамат	25-100	А
Ботулинический токсин типа А	155-195 ЕД	А (при хронической М)
Антидепрессанты		
Амитриптилин	50-150	В
Венлафаксин	75-150	В

Другие средства		
Напроксен	2 × 250-500	B
Препараты белокопытника (петадолекс^{р})	2 × 75	B
Бисопролол	5-10	B
Коэнзим Q10 (идебенон)	60-300	C
Ацетилсалициловая кислота	300	C
Габапентин	1200-1600	C
Магния сульфат	24 ммоль	C
Ромашка девичья	3 × 6,25	C
Рибофлавин	400	C
Лизиноприл	20	C
Верапамил	320-480	C

Препараты и методы, используемые для детоксикации.

■ ГК (раствор для инъекций дексаметазо-на 4-8 мг на 200-400 мл изотонического раствора натрия хлорида внутривенно капельно 7-10 дней *или* преднизолон внутрь (1 г на кг массы тела), в среднем 60 мг/сут с постепенным снижением дозы на 5-10 мг каждые 3 дня в течение 1-2 нед вплоть до отмены - 7 дней).

■ Магния сульфат 25% 10 мл.

■ Активная регидратация: потребление жидкости не менее 2 л в минуту, инфузии изотонического раствора натрия хлорида - 200,0-400,0 мл/сут.

Лечение хронической мигрени должно осуществляться специалистом-цефалго-логом. Препараты подбираются индивидуально; длительность лечения должна составлять не менее 1 года. Доказанной эффективностью обладают топирамат и препарат ботулинического токсина типа А. Топирамат назначается длительным курсом (12 мес) с титрованием дозы по 25 мг в неделю, начиная с 25 мг до 100 мг/сут.

Другие методы лечения.

Пациентам с выраженной дисфункцией перикраниальных мышц могут быть рекомендованы миорелаксанты (тизанидин, баклофен), постизометрическая релаксация, массаж воротниковой зоны, мануальная терапия, лечебная гимнастика, иглорефлексотерапия. Доказана эффективность когнитивно-поведенческой терапии и биологически обратной связи с электромиографией перикраниальных мышц (ЭМГ-БОС), обучение пациента методикам психологической и мышечной релаксации.

В отдельных случаях могут быть рекомендованы блокады большого затылочного нерва с использованием ГК и местных анестетиков и нейрохирургические методы инвазивной нейромодуляции (чаще всего стимуляция большого затылочного нерва).

Неотложные состояния

Мигренозный статус - это серия тяжелых, следующих друг за другом приступов, сопровождающихся многократной рвотой, либо (реже) один необычно тяжелый и продолжительный приступ мигрени. Встречается редко, 1-2% в популяции, почти исключительно при мигрени с аурой. Возможно появление очаговых неврологических симптомов, судорожного синдрома. Характерно наличие общемозговых симптомов: диффузной ГБ, многократной рвоты, адинамии, спутанности сознания.

Побочные эффекты терапии

НПВП. Побочные эффекты: тошнота, рвота, изжога, боли в животе, нарушения стула, кожная сыпь.

ББ. Противопоказаны при глаукоме, гиперплазии предстательной железы, нарушениях сердечной проводимости, больным БА, хроническим обструктивным бронхитом, СН, АВ-блокадой, инсулинозависимым диабетом, заболеваниями

периферических сосудов. Побочные эффекты включают утомляемость, желудочно-кишечные нарушения, нарушения сна, артериальную гипотензию, похолодание конечностей, брадикардию, половые расстройства. Длительное применение пропранолола может быть связано с побочными эффектами, существенно уменьшающими пользу от его антимигренозного профилактического действия (брадикардия, слабость, нарушение углеводного обмена, депрессия, нарушение периферического кровообращения). Поэтому чаще используется метопролол в дозе 25-50 мг/сут.

Антидепрессанты. Трициклические, с седативным действием противопоказаны при глаукоме, гиперплазии предстательной железы, нарушениях сердечной проводимости.

Головная боль напряжения

Головная боль напряжения (ГБН) отмечается у ≈40% населения, а по некоторым данным ее распространенность в популяции достигает 65% и 86% у мужчин и женщин соответственно. В 54% случаев ГБН выявляют у работников умственного труда, в 34% - у лиц, занятых физическим трудом, и у 12% - не занятых трудовой деятельностью.

Этиология и патогенез

ГБН рассматривают как боль, возникшую в ответ на психическое напряжение в результате острого или хронического стресса. Пациенты с ГБН часто указывают на определенные факторы, которые могут спровоцировать или усилить боль (погодные условия), сильный ветер (фронт изменения атмосферного давления), пребывание в душном, плохо проветриваемом помещении, голодание (особенно велико значение этого фактора у людей с избыточной массой тела с явлениями ИР), неполноценный сон, употребление алкоголя.

Причины ГБН:

■ стрессовые ситуации (тревога, депрессия);

■ длительное напряжение мышц в антифизиологической позе: длительная работа за компьютером, за пишущей машинкой, вождение автомобиля, неудобная поза во время сна (особенно на непривычном месте - например, в гостинице).

Коды по МКБ-10.

G44.2 Головная боль напряженного типа (эпизодическая и хроническая).

G44.4 Головная боль, вызванная применением ЛС (при сочетании ГБН с ЛИГБ).

Классификация ГБН (МКГБ-3, 2013).

2.1. Нечастая эпизодическая ГБН.

2.1.1. Нечастая эпизодическая ГБН, сочетающаяся с напряжением (болезненностью) перикраниальных мышц.

2.1.2. Нечастая эпизодическая ГБН, не сочетающаяся с напряжением перикраниальных мышц.

2.2. Частая эпизодическая ГБН.
2.2.1. Частая эпизодическая ГБН, сочетающаяся с напряжением пе-рикраниальных мышц.

2.2.2. Частая эпизодическая ГБН, не сочетающаяся с напряжением перикраниальных мышц.

2.3. Хроническая ГБН.

2.3.1. Хроническая ГБН, сочетающаяся с напряжением перикраниаль-ных мышц.

2.3.2. Хроническая ГБН, не сочетающаяся с напряжением перикра-ниальных мышц.

2.4. Возможная ГБН.

2.4.1. Возможная нечастая эпизодическая ГБН.

2.4.2. Возможная частая эпизодическая ГБН.

2.4.3. Возможная хроническая ГБН. *Эпизодическая ГБН* - количество дней с ГБ не превышает 15 в месяц, или 180 в год. Длительность от 30 мин до 7 дней. Возникает при психическом или физическом напряжении, 4-5 баллов по шкале ВАШ, возможны анорексия, фотоили фонофобия, характерно наличие тревожных расстройств.

Хроническая ГБН - количество дней с ГБ превышает 15 в месяц, или 180 в год. Продолжительность более 7 дней, не усиливается при психическом или физическом напряжении, 7-8 баллов по шкале ВАШ, нет рвоты, возможна фотоили фонофобия, присутствуют проявления депрессии. Фактически при хронической ГБ в течение большего периода больной испытывает дискомфорт в голове.

Лечение

Основные подходы включают поведенческую терапию, купирование болевых эпизодов и профилактическое лечение.

Поведенческая терапия: разъяснение доброкачественной природы ГБН, механизмов ее возникновения (роли эмоционального и мышечного напряжения), необходимости обучения психологической и мышечной релаксации, механизмов действия профилактических препаратов (антидепрессантов) и пользы немедикаментозных методов.

Для *купирования болевых эпизодов ГБН* рекомендованы простые анальгетики/ НПВП (табл. 16.5). В качестве препарата первого выбора рекомендован ибупрофен в дозе 400 мг, который обладает наименьшим потенциалом вызывать желудочно-кишечные осложнения.

Таблица 16.5. Симптоматическая терапия приступа головной боли напряжения

Препарат	Разовая доза, мг	Уровень рекомендаций	Нежелательные явления
Ибупрофен	200-800	A	НПВП-гастропатия, риск кровотечения
Кетопрофен	25	A	То же
Ацетилсалициловая кислота	500-1000	A	То же
Напроксен	375-500	A	То же
Диклофенак	12,5-100	A	То же
Парацетамол	1000	A	Меньше, чем у НПВП

Профилактическое лечение заключается в назначении антидепрессантов (табл. 16.6). В начале лечения рекомендуется назначать курс лечения амитриптилином, начиная с дозы 5 - 10 мг/сут с последующим увеличением дозировки на 5-10 мг/сут до наступления клинической эффективности или появления нежелательных явлений (не более 75-100 мг/сут). При отсутствии эффекта по истечении 6 нед необходимо перейти на другой препарат. В качестве препаратов второго выбора рекомендованы миртаза-пин и венлафаксин, третьего выбора - другие три- и тетрациклические антидепрессанты. Курс от 6 до 12 мес.

Другие препараты и методы лечения. При неэффективности или плохой переносимости средств, перечисленных в табл. 16.6, при наличии тревожно-

депрессивных проявлений рекомендовано назначение СИОЗС (пароксетин, флуоксетин, сертралин и др.), соматоформ-ных - нейролептиков (хлорпротиксена, флупентиксола, кветиапина и др.). При неэффективности или непереносимости антидепрессантов могут использоваться антиконвульсанты (топирамат 100 мг/сут в 2 приема, габапентин 1600-2400 мг/сут). В качестве дополнительной терапии хронической ГБН, особенно у пациентов с выраженным напряжением перикраниальных мышц, используются миорелаксанты: тизанидин (6-8 мг/сут) и толперизон (450 мг/сут). Хорошей эффективностью обладают и нелекарственные методы (табл. 16.7).

Немедикаментозные методы лечения могут комбинироваться с блокадами триггерных точек с использованием местных анестетиков (лидокаин, бупивакаин). Ботулинотерапия не рекомендована для профилактического лечения ГБН.

Таблица 16.6. Препараты для профилактического лечения головной боли напряжения

Вещество	Суточная доза, мг	Уровень рекомендаций
Амитриптилин	30-75	A
Миртазапин	30	B
Венлафаксин	150	B
Кломипрамин	75-150	B
Мапротилин	75	B
Миансерин	30-60	B

Таблица 16.7. Нелекарственные методы лечения головной боли напряжения

Метод лечения	Уровень рекомендаций
Психо-поведенческие методы	
ЭМГ-БОС*	A
Когнитивно-поведенческая терапия	C
Релаксационный тренинг	C
Физиотерапия	C
Акупунктура	C

* БОС-тренинг с обратной связью по электрической активности мышц скальпа и шеи.

Кластерная (пучковая) головная боль

Кластерная головная боль (КГБ) - резко выраженный болевой синдром в областях проекции головного мозга на стенки черепной коробки, возникающий спонтанно и нерегулярно. КГБ поражает примерно 0,1% населения, из которых 80% - мужчины в возрасте 20-65 лет. Проявляется болевыми периодами (пучками) с периодичностью от 2 раз в год до 1 раза в 6-8 лет; длительность пучка колеблется от 2 нед до 3 мес. Длится приступ от 15 мин до 1 ч и характеризуется настолько острой болью, что описаны даже случаи суицида среди больных.

Этиология и патогенез

Всех пациентов с КГБ следует тщательно обследовать, так как существует много причин, вызывающих боль. Среди них могут встречаться потенциально опасные:

- расслоение или аневризма сонной артерии;
- расслоение или аневризма позвоночной артерии;
- аневризма передней соединительной артерии;
- артериовенозная мальформация в бассейнах мозговых артерий;
- инфаркт спинного мозга;
- инфаркт вертебробазилярный;
- субдуральная гематома.

Коды по МКБ-10.

G44.0 Синдром «гистаминовой» головной боли (эпизодическая и хроническая).

Классификация КГБ и другие тригеминальные вегетативные цефалгии (2013).

3.1. Кластерная (пучковая) головная боль (ПГБ).

3.1.1. Эпизодическая ПГБ.

3.1.2. Хроническая ПГБ.

3.2. Пароксизмальная гемикрания (ПГ).

3.2.1. Эпизодическая (ЭПГ).

3.2.2. Хроническая (ХПГ).

3.3. Кратковременные односторонние невралгические приступы головной боли (КОНГБ).

3.3.1. Кратковременные односторонние невралгические приступы головной боли с инъецированием конъюнктивы и слезотечением (КОНКС) [Short- lasting Unilateral Neuralgiform headache attacks with Conjunctival injection and Tearing (SUNCT)].
3.3.1.1. Эпизодический КОНКС.

3.3.1.2. Хронический КОНКС.

3.3.2. Кратковременные односторонние невралгические приступы головной боли с краниальными вегетативными симптомами [Short-lasting unilateral neuralgiform headache attacks with cranial autonomic symptoms (SUNA)].

3.3.2.1. Эпизодический SUNA.

3.3.2.2. Хронический SUNA.

3.4. Гемикрания континуа *(Hemicrania continua).*

3.5. Возможная тригеминальная вегетативная цефалгия.

3.5.1. Возможная ПГБ.

3.5.2. Возможная ПГ.

3.5.3. Возможная КОНГБ.

3.5.4. Возможная гемикрания континуа.

Клиническая картина

Основное проявление - приступы интенсивной боли в одной половине лица и головы продолжительностью от 15 до 180 мин, возникающие ежедневно с частотой от 1 раза в 2 дня до 8 р/сут. Боль односторонняя, возникает, как правило, вокруг глаза, надбровной, височной областях и имеет мучительный характер (10 баллов по ВАШ), возможна иррадиация в верхнюю или нижнюю челюсть. Внезапно начавшись, боль нарастает и достигает максимума в течение 10-15 мин, сохраняется на протяжении в среднем 30-45 мин (до 2 ч), затем постепенно самопроизвольно проходит.

На высоте боли у пациентов возникают типичные *вегетативные симптомы на болевой стороне:* слезотечение, покраснение конъюнктивы, заложенность носа или ринорея (признаки парасимпатической активации), птоз, отечность верхнего века, миоз (симптомы симпатической гипофункции); могут быть и мигренозные симптомы (тошнота, рвота, фоно- и фотофобия). Во время приступа из-за невыносимой жгучей боли у большинства больных отмечается психомоторное возбуждение (метание, раскачивание из стороны в сторону, агрессия). Приступы могут возникать самопроизвольно или провоцироваться приемом вазодилататоров (в том числе

алкоголем), недосыпанием, синдромом апноэ во сне. Основной провокатор болевых периодов - нарушение привычных биоритмов (нарушение режима сна-бодрствования, смена часовых поясов).

Диагностика

Диагностика КГБ - клиническая; основывается на типичной клинической картине и характерном течении заболевания. Дополнительные методы исследования, включая нейровизуализационные, неинформативны, должны проводиться только при нетипичной кинической картине с целью исключения потенциально опасных причин ГБ.

Лечение

Терапия включает купирование приступов и профилактику болевых периодов (табл. 16.8).

Таблица 16.8. Препараты, рекомендуемые для лечения кластерной головной боли

Вид лечения	Вещество, доза и уровень доказательности
Купирование приступа	Ингаляции 100% кислорода 7-15 л/мин в течение 15 мин (А). Суматриптан, подкожные инъекции 6 мг*, назальный спрей 20 мг (А). Золмитриптан назальный спрей* 5 мг и 10 мг (А/В). Золмитриптан таблетки 5 мг и 10 мг (В). Лидокаин 1 мл 4% раствора интраназально (В)
Профилактическая терапия	Верапамил 240-960 мг/сут (А). Преднизолон 60-100 мг утром или 500 мг в/в (А) [в сочетании с омепразолом (20 мг/сут)]. Лития карбонат 600-1500 мг/сут (В). Топирамат 100 мг/сут (В). Вальпроевая кислота 600-1500 мг/сут (С). Мелатонин 10 мг/сут (С). Баклофен 15-30 мг/сут (С)

* В России не зарегистрированы.

Профилактическая терапия. Пациентам рекомендуется избегать ситуаций, провоцирующих кластер. К ним относятся: прием алкоголя, дневной сон, прием сосудорасширяющих средств (нитроглицерин, некоторые гипотензивные средства); продолжительное нахождение в помещении с красками, лаками и другими раздражающими химическими веществами. В терапии КГБ анальгетики неэффективны. Больному следует рекомендовать отказаться от употребления спиртных напитков и курения в кластерный период. Препаратами выбора являются триптаны, верапамил и преднизолон. В развернутой стадии симптоматической терапией является интраназальное введение 10% раствора лидокаина. Даже при заметном улучшении в течение первых 1-2 нед терапии пациенты не должны прерывать курс.

Лекарства для профилактического лечения кластера: верапамил 360 мг/день (240-960 мг/день). Верапамил является препаратом первой линии для лечения как эпизодической, так и хронической КГБ. Его доза составляет 80 мг 3-4 р/сут, иногда до 960 мг/сут. Верапамил в дозе 240-480 мг/сут рекомендован для профилактики КГБ.

Препараты лития 900 мг/день (600- 1200 мг/день). Применение лития особенно показано при наличии депрессии у пациента. При этом следует соблюдать осторожность. При применении лития следует проверять уровень лейкоцитов, тиреоидных гормонов, почечную функцию, уровень лития в плазме для предотвращения токсических осложнений. Применение лития противопоказано при тиреоидизме.

Метисергид$^{\rho}$ 4 мг/день (2-12 мг/день). При применении метисергида$^{\rho}$ необходим контроль ЭКГ, если для купирования приступов пациенты часто применяют суматриптан. Между приемами метисергида$^{\rho}$ и суматриптана должен быть временной интервал несколько часов.

Вальпроевая кислота - противосу-дорожное средство, возможно, способствующее повышению концентрации ГАМК в ЦНС за счет ингибиции ГАМК-трансферазы. В качестве профилактики КГБ применяют в дозе 250 - 100 мг/сут. С этой же целью применяют габапентин в дозе 900-1800 мг/сут.

Топирамат 75-100 мг/день (25- 300 мг/день). При применении топирамата следует периодически проводить биохимический анализ крови (Na^+, Cl^+, K^+, Ca^{2+}) для контроля за функцией печени и почек; следует пить больше воды. Для минимизации побочных явлений следует начинать с дозы 25 мг, постепенно увеличивая дозу на 25 мг в неделю.

Преднизолон 30-60 мг/день (5- 100 мг/день). Препарат в дозе 60 - 100 мг 1 р/сут на протяжении 2-5 дней может приносить выраженное, почти мгновенное облегчение.

Можно сочетать ГК или верапамил со средствами, купирующими болевой приступ (дигидроэрготамина мезилат[р], сума-триптан).

«Переходная» терапия для прекращения приступов: дексаметазон в/в 12 мг (3 дня), 8 мг (3 дня), 4 мг (3 дня), затем дек-саметазон в/м 8 мг 4-7 дней, 4 мг 4-7 дней.

В последнее время применяют также хирургические методы лечения кластера (нейромодуляция гипоталамуса).

Купирование приступов. Для купирования атак наиболее эффективны применяемые в последние годы препараты, являющиеся агонистами серотониновых рецепторов (5НТ1): суматриптан по 1 таблетке (100 мг) или в виде подкожной инъекции 1 мл (6 мг). Эффект наступает уже через 15-30 мин. Среди эрготаминовых препаратов наиболее эффективен дигидроэрго-тамина мезилат[р] назальный спрей (0,5 мг в каждую половинку носа), причем преимуществами данного препарата являются удобство введения и быстрое воздействие (15-30 мин). Триптаны рекомендованы в качестве препаратов первой линии для купирования атак КГБ. Подкожное введение суматриптана в дозе 6 мг является терапией выбора при отсутствии противопоказаний к их применению. В большинстве случаев суматриптан подавляет болевую атаку в течение 5-10 мин. Назальный спрей суматриптана в дозе 20 мг или золмитрип-тана в дозе 5-10 мг обеспечивает биодоступность, сравнимую с подкожным введением суматриптана. Пациентам с КГБ, у которых не наступило облегчение после подкожного введения триптанов, в качестве альтернативного лечебного средства рекомендовано интраназальное введение 10% раствора лидокаина.
Применяют также кислородную маску со скоростью ингаляции 7 л/мин в течение 15 мин, при этом уменьшается интенсивность, но не всегда удается полностью купировать атаки. При тяжелых атаках, длительном пучковом периоде, хронической форме рекомендуется преднизолон 40-60 мг/сут в течение 7-14 дней, а затем поддерживающие дозы также около 2 нед.

Другие методы лечения КГБ. При неэффективности лекарственных подходов

и при хронических формах КГБ могут применяться немедикаментозные методы лечения: радиочастотная тригеминальная ризотомия, блокады крылонебного ганглия кокаином или лидокаином. В последние годы у пациентов с тяжелыми хроническими формами КГБ, устойчивыми ко всем видам фармакологического лечения, используют методы инвазивной нейромо-дуляции (стимуляцию большого затылочного нерва и крылонебного ганглия).

Абузусная головная боль

Абузусная ГБ определяется как ГБ, сохраняющаяся в течение ≥15 дней на протяжении 1 мес и развивающаяся или усиливающаяся во время регулярного приема препаратов, принимаемых в связи с ГБ.

Распространенность абузусной ГБ составляет 2-3%, а в специализированных центрах по лечению ГБ доля таких пациентов составляет 30-70%. Часто абузусную ГБ диагностируют у женщин, страдающих хронической ГБН и синдромом вегетативной дисфункции.

Этиология

ГБ вследствие регулярного применения ЛС характерна для пациентов, страдающих первичной ГБ и регулярно принимающих лекарственные препараты, в том числе комбинированные, по крайней мере ≥3 дней в неделю. К возникновению абузусной ГБ может приводить регулярное применение парацетамола, НПВП (>45 г/мес ацетилсалициловой кислоты или ее эквивалентов), триптанов, барбитуратов, бензодиазепинов. Индуцированная анальгетиками ГБ появляется, как правило, после 3-месячного злоупотребления ими. Чередование разных препаратов для лечения при единичных эпизодах ГБ в разные дни не снижает риск развития ЛИГБ.

Классификация медикаментозно-ин-дуцированной (абузусной) ГБ (МКГБ-2R, 2005).

8.2.1. ГБ при избыточном применении эрготамина.

8.2.2. ГБ при избыточном применении триптанов.

8.2.3. ГБ при избыточном применении анальгетиков.

8.2.4. ГБ при избыточном применении опиатов.

8.2.5. ГБ при избыточном применении комбинированных анальгетиков.

8.2.6. ГБ при избыточном применении нескольких классов обезболивающих препаратов.

8.2.7. ГБ при избыточном применении других лекарственных средств.

8.2.8. Возможна медико-индуцирован-ная ГБ.

Клиническая картина

Характерна средняя интенсивность с периодическим усилением, двусторонняя локализация и давящий характер боли. Пациенты данной группы часто испытывают легкую ежедневную двустороннюю ГБ в сочетании с периодическими тяжелыми приступами, напоминающими мигрень. Часто сопровождается болью другой локализации: в сердце, животе, шее, спине, суставах и психопатологическими и психовегетативными расстройствами. Психовегетативные нарушения проявляются колебаниями АД, тахикардией, гипервентиляционным синдромом, паническими атаками, обмороками. У женщин может быть синдром предменструального напряжения, во время которого интенсивность ГБ обычно усиливается.

Лечение

Лечение абузусной ГБ базируется не на подборе медикамента, а на отмене или существенном ограничении применения неопиоидных анальгетиков, НПВП и триптанов. При тяжелых приступах ГБ больной может применять традиционные симптоматические средства, но их прием следует ограничить 3 днями в неделю. Отмену неопиоидных анальгетиков и трип-танов можно проводить в амбулаторных условиях, тогда как отмена опиоидов,

барбитурат- и бензодиазепинсодержа-щих анальгетиков должна проводиться в условиях стационара/дневного стационара. Отмена неопиоидных анальгетиков и

триптанов может проводиться одномоментно, отмену опиоидов, барбитурат-и бензодиазепинсодержащих анальгетиков лучше проводить постепенно. Подбор альтернативного препарата для купирования ГБ необходим для сохранения возможности купирования болевых эпизодов после отмены «виновного» препарата (недостаточный уровень доказательности). Препарат злоупотребления следует заменить на обезболивающее средство другой фармакологической группы, а при неэффективности - на другой препарат той же фармакологической группы. В качестве симптоматических средств для облегчения ГБ отмены возможно использование НПВП длительного действия напроксе-на (500 мг/сут). При тошноте/рвоте: метоклопрамид 10-20 мг внутрь, в/м или в свечах. В период отмены и лечения ЛИГБ суммарное количество любых обезболивающих не должно превышать 8 - 10 доз в месяц, а в идеале должно быть сведено к минимуму (до 3-5 доз в месяц).
Детоксикация: позволяет быстро (в течение 7-10 дней) уменьшить клинические проявления ЛИГБ, в том числе симптомы периода отмены: тошноту, беспокойство, тревогу, нервозность, нарушение сна. Схема детоксикации (недостаточный уровень доказательности):

■ *ГК: дексаметазон раствор для инъекций 4-8 мг на 200 мл изотонического раствора натрия хлорида в/в капель-но 7-10 дней или преднизолон внутрь (1 мг/кг веса: в среднем 60 мг/сут с постепенным снижением дозы на 1-2 таблетки каждые 3 дня в течение 1-2 нед вплоть до отмены - 7 дней);*

■ *амитриптилин 2,0 мл на 100 мл изотонического раствора натрия хлорида в/в капельно 7 дней;*

■ *регидратация - потребление жидкости не менее 2 л/мин, инфузии изотонического раствора натрия хлорида - 200-400 мл/сут.*

Другие подходы к лечению ЛИГБ при ГБН включают (недостаточный уровень доказательности): применение бензоди-азепинов (клоназепам) и нейролептиков (хлорпромазин).

Профилактическая терапия. Выбор профилактического лечения при ЛИГБ зависит от исходной формы цефалгии. Для ее уточнения необходим тщательный анализ анамнестических сведений в начале заболевания. Наиболее эффективным является курс амитриптилина (25-75 мг/сут в течение 2-4 мес). При неэффективности можно пробовать другие антидепрессанты.

Диагностика и дифференциальная диагностика

При обследовании пациента с ГБ необходимо первоочередное выявление *сигналов опасности,* указывающих на развитие вторичных ГБ, сопровождающих опасные для жизни заболевания. Для этой цели в диагностике ГБ введена система так называемых «красных флагов».

«Красные флаги» в диагностике ГБ.

1. Начало ГБ в возрасте старше 50 лет.

2. Возникновение новых ГБ или ГБ, отличающихся от обычных.

3. Значительное усиление привычных ГБ.

4. Появление прогрессивно и постоянно усиливающихся ГБ.

5. Возникновение ГБ при физическом усилии, кашле, чихании, сексуальной активности.

6. Сочетание ГБ с неврологическими нарушениями (спутанностью или расстройствами сознания, нарушениями памяти, атаксией и нарушениями

координации, парезами и параличами, асимметрией зрачков, сухожильных рефлексов, менингеальными симптомами, зрительными расстройствами, постоянным звоном в ушах, потерей вкуса или обоняния и др.).

7. Наличие других патологических симптомов (лихорадки, АГ, потери веса, длительного кашля, лимфаденопатии, насморка или затрудненного носового дыхания и др.).

8. Внезапная и интенсивная ГБ (необходимо исключить САК).

9. ГБ с атипичной аурой продолжительностью более 60 мин и моторными симптомами, включающими парезы, что может быть проявлением ТИА или инсульта.

10. Аура без ГБ при отсутствии анамнеза мигрени, что может быть проявлением ТИА или инсульта.

11. Впервые появившаяся аура у пациентки, применяющей оральные контрацептивы, что может быть проявлением ТИА, церебрального венозного тромбоза, инсульта.

12. Впервые появившаяся ГБ у ребенка.

13. Прогрессирующая ГБ, ухудшающаяся более недели, что может быть симптомом объемного образования головного мозга.

14. ГБ, ухудшающаяся при определенных положениях тела и движении, при кашле, что может быть симптомом повышенного внутричерепного давления или интракраниальной опухоли.

15. Впервые возникшая ГБ у пациента с онкологическим анамнезом, ВИЧ-инфекцией.

Если имеются очевидные настораживающие симптомы, назначается диагностическое исследование, которое может оказаться полезным для распознавания вторичной ГБ. Наиболее информативными являются нейровизуальные методы исследований - КТ и МРТ. Для уточнения вида первичной ГБ необходимо на основе анализа диагностических критериев провести дифференциальную диагностику (табл. 16.9).

Вторичная головная боль

Эти ГБ возникают как симптом другого патологического состояния. Существует более 300 органических причин, сопровождающихся ГБ (опухоли, инфекции, травмы, гипертоническая болезнь и т.д.). Одними из наиболее распространенных типов вторичной ГБ являются:

■ посттравматическая ГБ;

■ реактивная ГБ;

Таблица 16.9. Дифференциальный диагноз первичных головных болей

Клинические признаки	Мигрень	Тензионная ГБ	КГБ
Мужчины/женщины	25:75	40:60	90:10
Латерализация	60% - односторонняя	Диффузная двусторонняя	100% - односторонняя
Локализация	Лобная, периорби-тальная, височная, гемикрания	Диффузная	Периорбитальная
Частота	1-4 раза в месяц	1-30 раз в месяц	1-3 р/день в течение 3-12 мес
Интенсивность	Умеренная/сильная	Легкая/умеренная	Очень сильная
Продолжительность	4-72 ч	Различная	15 мин - 3 ч
Характер боли	Бьющая, пульсирующая	Тупая	Резкая, сверлящая
Периодичность	±	-	+++
Семейный анамнез	+++	±	±

Ассоциированные симптомы			
Аура	+++	-	-
Вегетативные нарушения	±	-	+++
Тошнота/рвота	+++	-	±
Свето/звукобоязнь	+++	-	±
Усиление при движении	+++	-	-

■ абузусная ГБ;

■ ГБ при инфекционных заболеваниях. Существует довольно много причин для развития вторичной ГБ, которая клинически сходна с первичными ее видами (например, ГБН). ГБ вследствие внутричерепной гипертензии обычно имеет тенденцию к ухудшению, когда пациент находится в горизонтальном положении, а также может лишить больного сна. Боль может усиливаться после выполнения пробы Вальсальвы (натуживание, кашель, смех, напряжение), при сексуальной активности или физическом напряжении. Идиопатическую внутричерепную гипертензию чаще всего отмечают у женщин репродуктивного возраста с избыточной массой тела.

Дифференциальная диагностика

ГБ является важным симптомом синусита, для которого характерны боль, особенно сильная по утрам, слизистые или гнойные выделения из носа, гнойные корочки, которые больной может высмаркивать по утрам, прочищая нос. В зависимости от локализации воспаления болевые проявления могут быть различными.

■ Гайморит (воспаление верхнечелюстных синусов) сопровождается болью в области верхней челюсти, зубной болью, болью при надавливании на щеки.

■ Этмоидит (воспаление этмоидальных синусов) сопровождается отеком мягких тканей вокруг глаз, век, болью между глазами. Возможны частичная потеря обоняния и заложенность носа.

■ Фронтит (воспаление лобных пазух) сопровождается сильной ГБ, преимущественно в области лба, и ощущением тяжести в проекции пораженной пазухи. Боль может усиливаться при наклоне головы вперед.

■ Сфеноидит (воспаление клиновидных синусов) отмечается относительно редко и проявляется ушной болью, болью в области шеи, вверху головы. Диагностику синусита проводит отоларинголог с использованием рентгенологического метода. Любые подозрения на роль синусита в генезе ГБ должны быть показанием к дополнительной консультации специалиста.

Глаукома как причина вторичной Осложнения и побочные эффекты головной боли лечения

Симптомы острого приступа глаукомы:

■ внезапное начало;

■ острая боль в глазу, в соответствующей половине головы, особенно в затылке;

■ тошнота, иногда рвота, общая слабость;

■ покраснение глаза, отек века;

■ снижение зрения.

Пациенты, не склонные беспокоить врача по таким «пустячным» поводам, как ГБ, могут принять приступ глаукомы за мигрень и лечиться самостоятельно анальгетиками и триптанами. Это может привести к тяжелым, порой необратимым, последствиям с развитием слепоты. Помощь больному с острым приступом глаукомы должна быть оказана немедленно. Врачу следует обратить внимание на твердость

глазного яблока при паль-паторном обследовании, расширение зрачка и некоторое помутнение роговицы в пораженном глазу. На первичном этапе следует закапывать 2% раствор пилокарпина каждый час и как можно быстрее проконсультировать больного у офтальмолога.

Терапия

Учитывая сложность патогенеза ГБ, роль мышечного напряжения, венозной дисциркуляции, повышения внутричерепного давления, нейропатического компонента, гиперсенсибилизации нейронов в задних рогах спинного мозга, психоэмоциональных расстройств, в лечении различных видов ГБ могут быть эффективны препараты различных групп: анальгетики и НПВП; венотонические препараты (троксерутин, эсцин, эсцина лизинат, винпоцетин и др.); мочегонные препараты (ацетазоламид) курсами по 3-4 дня; миорелаксанты (баклофен, толперизон, тизанидин); прегабалин, габапентин (при нейропатической боли); анксиолитики (тетраметилтетраазаби-циклооктандион, фабомотизол, этифоксин); антидепрессанты (трициклические, СИОЗС).
При назначении лекарственной терапии необходимо принимать во внимание возможное нежелательное взаимодействие препаратов.

1. При совместном применении этанола (алкоголя) и антидепрессантов возможны значительное усиление угнетающего действия последних на ЦНС, угнетение дыхания и гипотензивный эффект.

2. Амитриптилин:

- амитриптилин несовместим с ингибиторами МАО (возможны увеличение частоты периодов гиперпирексии, тяжелые судороги и гипертонические кризы; в тяжелых случаях - летальный исход);

- при назначении амитриптилина больным с тиреотоксикозом и при совместном приеме с гормонами ЩЖ происходит взаимное усиление терапевтического эффекта, что сопряжено с риском кардиотоксических эффектов (в том числе аритмий сердца) и развитием стимулирующего действия на ЦНС;

- при совместном применении с хо-линоблокаторами, производными фенотиазина и бензодиазепинами возможно взаимное усиление седативного и центрального холинобло-кирующего эффектов и повышение риска эпилептических припадков (снижение порога судорожной активности);

- при совместном применении с противосудорожными ЛС возможны снижение эффективности последних, усиление угнетающего действия на ЦНС и снижение порога судорожной активности (при использовании в высоких дозах);

- при одновременном применении с непрямыми антикоагулянтами возможно повышение их антикоагулянтной активности;

- флуоксетин и флувоксамин увеличивают концентрацию амитрипти-лина в плазме (может потребоваться снижение дозы амитриптилина на 50%);

- эстрогенсодержащие пероральные противозачаточные ЛС и эстрогены могут повышать биодоступность амитриптилина;

- антиаритмические ЛС (типа хинидина[р]) усиливают риск развития НР (возможно замедление метаболизма амитриптилина).

3. Миртазапин:
- при одновременном применении миртазапин усиливает седативный эффект производных бензодиазепина;

- внезапное прекращение приема миртазапина после длительного лечения может вызвать тошноту, ГБ, ухудшение самочувствия;

- не следует применять миртазапин одновременно с ингибиторами МАО и в течение 2 нед после их отмены.

4. Венлафаксин:

- одновременное применение ингибиторов МАО и венлафаксина противопоказано;

- при одновременном приеме с варфа-рином может усиливаться его анти-коагулянтный эффект;

- по окончании приема венлафакси-на, особенно в высоких дозах, рекомендуется дозу препарата снижать постепенно, по крайней мере в течение 1 нед, и наблюдать за состоянием пациента для того, чтобы свести к минимуму риск, связанный с отменой препарата.

5. Мапротилин:

- совместное применение с транквилизаторами повышает концентрацию мапротилина в сыворотке крови, снижает порог судорожной готовности и провоцирует судороги;

- при одновременном применении с флуоксетином и флувоксамином возможны значительное повышение концентрации мапротилина в плазме крови и развитие соответствующих побочных эффектов;

- с особой осторожностью следует применять мапротилин у пациентов с БА, повышением внутриглазного давления, ССЗ и при нарушениях функции ЖКТ.

6. Миансерин:

- при одновременном применении с препаратами, оказывающими угнетающее влияние на ЦНС, и с этанолом возможно усиление угнетающего влияния на ЦНС;

- следует избегать применения миан-серина у пациентов с эпилепсией.

7. Нейролептики:

- обладают широким терапевтическим индексом и могут назначаться совместно с другими психотропными средствами, в том числе с антидепрессантами. При этом происходят взаимное потенцирование действия психотропных средств и усиление их угнетающего действия на ЦНС, что может потребовать уменьшения применяемых дозировок;
- нейролептики потенцируют действие наркотических анальгетиков, центральных и местных анестетиков и ослабляют эффекты психостимуляторов;

- под влиянием вальпроевой кислоты отмечено усиление действия нейролептиков;

- концентрация большинства нейролептиков в плазме крови снижается на фоне применения препаратов, индуцирующих микросомальные ферменты печени (карбамазепин, омепразол, барбитураты, фенитоин и др.); в то же время ряд препаратов (эстрогены, флувоксамин, кето-коназол) угнетают микросомальное окисление в печени, что может, напротив, способствовать увеличению концентраций нейролептиков в плазме.

8. СИОЗС:

- одновременное применение ингибиторов обратного захвата серотонина и ингибиторов МАО-В противопоказано;

- одновременное назначение СИОЗС с серотонинергическими препаратами (трамадол, суматриптан, фуразолидон, триптофан) может привести к усилению серотонинергического эффекта, в тяжелых случаях - к развитию серотонинового синдрома;

- при одновременном применении СИОЗС с гипогликемическими средствами и варфарином возможно усиление их действия;

- при одновременном применении с галоперидолом, мапротилином, метоклопрамидом, сульпиридом описаны случаи развития экстрапирамидных симптомов и дистонии;

- при одновременном назначении па-роксетина с атипичными нейролептиками, трициклическими антидепрессантами, препаратами фенотиазинового ряда, НПВП (в том числе ацетилсалициловой кислотой) возможно нарушение процесса свертывания крови;

- при одновременном применении флуоксетин угнетает метаболизм трициклических и тетрацикличе-ских антидепрессантов, карбамазе-пина, диазепама, метопролола, что приводит к увеличению их концентрации в сыворотке крови, усилению их терапевтического и побочного действия;
- при лечении флуоксетином желателен мониторинг уровня лития в плазме крови.

9. Миорелаксанты:

- при одновременном применении ти-занидина с антигипертензивными средствами (в том числе с диуретиками) возможно развитие выраженной артериальной гипотензии и брадикардии;

- при одновременном применении с ЛС для общей анестезии, периферическими миорелаксантами, психоактивными ЛС и клонидином эффект усиливается.

Литература

1. Амелин А.В., Игнатов Ю.Д., Скоромец А.А., Соколов А.Ю. Мигрень. Патогенез, клиника, фармакотерапия: руководство для врачей. 3-е изд. М.: МЕДпресс-информ, 2014. С. 138-139.

2. Ахмадеева Л.Р., Азимова Ю.Э., Караку-лова Ю.В. и др. Клинические рекомендации по диагностике и лечению головной боли напряжения // РМЖ. 2016. № 7. С. 411-419.

3. Осипова В.В. Первичные головные боли: диагностика и лечение. Методические рекомендации. М., 2017. 27 с.

4. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) // Cephalalgia. 2013. Vol. 33, N 9. P. 629-808.

Хроническая ишемия головного мозга

Первое место по распространенности среди отдельных форм нарушений мозгового кровообращения занимает хроническая ишемия головного мозга (ХИМ).

ХИМ - синдром прогрессирующего многоочагового или диффузного поражения головного мозга, клинически проявляющийся неврологическими и психоэмоциональными нарушениями, обусловленный хронической сосудистой мозговой недостаточностью и/или повторными эпизодами острых нарушений мозгового кровообращения. В отечественной литературе традиционно эта патология называется дисциркуляторная энцефалопатия - термин, который в настоящее время в соответствии с МКБ-10 заменен на понятие ХИМ. В определенной степени близкими по смыслу являются такие диагнозы, как «Закупорка и стеноз прецер-бральных

артерий, не приводящие к инфаркту мозга» (I65), «Закупорка и стеноз церебральных артерий, не приводящие к инфаркту мозга» (I66), «Другие цереброваскулярные болезни» (I67.2), «Церебральный атеросклероз» (I67.3), «Прогрессирующая сосудистая лейкоэнцефалопатия, болезнь Бинсвангера» (I67.8). В европейских странах ХИМ не рассматривается как единая нозологическая форма, поскольку ее проявления диагностируются как самостоятельные болезни - мультиинфарктная деменция.

Эпидемиология

Эпидемиология хронической ишемии головного мозга практически не изучена, хотя, по статистическим данным, во всем мире отмечен рост цереброваскулярной патологии, и по прогнозам к 2020 г. заболеваемость инсультом возрастет на 25% (до 7,6 млн человек в год). По данным Научного центра неврологии РАМН, число пациентов с явлениями хронической недостаточности мозгового кровообращения в нашей стране неуклонно растет, составляя ориентировочно не менее 700 на 100 тыс. населения. Развитию ХИМ способствует ряд причин, которые принято называть факторами риска.

К некорригируемым факторам риска ХИМ относятся пожилой возраст, пол, наследственная предрасположенность. Несмотря на то что роль генетических факторов в патогенезе ХИМ еще недостаточно изучена, их роль в с каждым годом возрастает, особенно у пациентов молодого возраста с дисплазиями. На эти факторы нельзя повлиять, но они помогают заранее выявить лиц с повышенным риском развития сосудистой патологии

и помочь предотвратить развитие болезни. *Корригируемых факторов риска* ХИМ достаточно много, по мере изучения генетических трансформаций их с каждым годом становится больше. Наиболее значимыми из них являются АГ, дислипидемия, атеротромбоз, васкулопатии различного генеза, расстройства системы гемостаза (в том числе, коагулопатии), СД, метаболический синдром, кардиальная патология, церебральная венозная дисциркуляция, депрессии, злоупотребление алкоголем, курение, перенесенные инсульты. Даже пограничная АГ способствует прогрессированию или клиническому проявлению бессимптомно протекавших сосудистых поражений головного мозга. Значимость патологии соматических систем в генезе ХИМ не вызывает сомнений. При этом ведущая роль придается кардиологическим заболеваниям.

Патогенез

Патогенез ХИМ обусловлен недостаточностью мозгового кровообращения в относительно стабильной ее форме или в виде повторных кратковременных эпизодов дисциркуляции. В результате патологических изменений сосудистой стенки, развивающихся вследствие различных этиологических факторов, происходит нарушение ауторегуляции мозгового кровообращения. К этому добавляются нарушения нейрогенной регуляции гемодинамики. Ишемия сопровождается гипоксией, повышением парциального давления кислорода в тканях. Включаются дополнительные повреждающие механизмы, в том числе высвобождение свободных жирных кислот, накопление свободных радикалов, стимулирующих процессы перекисного окисления липидов, что приводит к быстрой гибели нейронов. В процессе развития ишемии избирательно нарушаются механизмы синаптической передачи. В мозге увеличивается внеклеточная концентрация гамма-аминомас-ляной кислоты и глутамата. В ишемизированной ткани уменьшается синтез дофамина и норадреналина, ацетилхолина, высвобождение серотонина возрастает. Кроме того, высвобождение катехоламинов на пресинаптическом уровне может, по-видимому, вызвать усиление активности нейронов и возникновение дополнительных потребностей в энергетическом субстрате, что в условиях его дефицита при ишемии

углубляет поражение не только головного мозга, но и организма в целом. Важно помнить, что все специфические неврологические симптомы связаны с патологией нейромедиаторной системы.

Коды и классификация хронических форм цереброваскулярного заболевания по МКБ-10

Класс IX I00-I99 Болезни системы кровообращения.

Блок I60-I69 Цереброваскулярные болезни.

I65 Закупорка и стеноз прецеребраль-ных артерий, не приводящие к инфаркту мозга.

I66 Закупорка и стеноз церебральных артерий, не приводящие к инфаркту мозга.
I67 Другие цереброваскулярные болезни.

I67.0 Расслоение мозговых артерий без разрыва.

I67.1 Церебральная аневризма без разрыва.

I67.2 Церебральный атеросклероз.

I67.3 Прогрессирующая сосудистая лей-коэнцефалопатия.

I67.4 Гипертензивная энцефалопатия.

I67.5 Болезнь мойя-мойя.

I67.6 Негнойный тромбоз внутричерепной венозной системы.

I67.7 Церебральный артериит, не классифицированный в других рубриках.

I67.8 Другие уточненные поражения сосудов мозга.

I67.9 Цереброваскулярная болезнь неуточненная.

I68* Поражения сосудов мозга при болезнях, классифицированных в других рубриках.

I68.0* Церебральная амилоидная ангиопатия (E85).

I68.1* Церебральный артериит при инфекционных и паразитарных болезнях, классифицированных в других рубриках.

I68.2* Церебральный артериит при других болезнях, классифицированных в других рубриках.

I68.8* Другие поражения сосудов мозга при болезнях, классифицированных в других рубриках.

I69 Последствия цереброваскулярных болезней.

I69.0 Последствия субарахноидального кровоизлияния.

I69.1 Последствия внутричерепного кровоизлияния.

I69.2 Последствия другого нетравматического внутричерепного кровоизлияния.

I69.3 Последствия инфаркта мозга.

I69.4 Последствия инсульта, не уточненные как кровоизлияние или инфаркт мозга.

I69.8 Последствия других и неуточненных цереброваскулярных болезней.

По основному клиническому синдрому различают несколько форм ХИМ: с диффузной цереброваскулярной недостаточностью с развитием венозной энцефалопатии; с преимущественной патологией сосудов каротидной или вертебро-базилярной систем; с вегетососудистыми пароксизмами; с преимущественными психопатологическими

расстройствами. Заболевание разделяют по клиническому синдрому (с диффузной цереброваскулярной недостаточностью; с преимущественной патологией сосудов каротидной или вертебробазилярной систем; с вегетосо-судистыми пароксизмами; с преимущественными психическими расстройствами) и по выраженности симптоматики по стадиям течения (начальных проявлений, субкомпенсации и декомпенсации).

Клинические проявления

Жалобы пациентов, как правило, не имеют специфической характеристики, чаще всего это - ГБ, несистемное головокружение, шум в голове, ухудшение памяти, снижение умственной работоспособности, нарушение речи, походки, слабость в конечностях, кратковременные эпизоды потери сознания (дроп-атаки), нарушение координации, нарушение мочеиспускания. В анамнезе часто ИМ, ИБС, стенокардии, АГ (с поражением почек, сердца, сетчатки, мозга), атеросклероз периферических артерий конечностей, СД, инфекционно-ал-лергические заболевания, интоксикации.

Стадия I - начальных проявлений

Доминируют субъективные расстройства в виде ГБ и ощущения тяжести в голове, общей слабости, повышенной утомляемости, эмоциональной лабильности, головокружения, снижения памяти и внимания, нарушения сна, как правило, еще не происходит формирования отчетливых неврологических синдромов, исключение составляет астенический синдром. У больных с ХИМ регистрируется изменение психического состояния в зависимости от атмосферного давления: при его падении повышается утомляемость, усиливается слабость, гиперестезия. Возможно появление диффузной микроочаговой неврологической симптоматики в виде анизореф-лексии, негрубых рефлексов орального автоматизма, легкие изменения походки (замедленность ходьбы, мелкие шаги), снижение устойчивости и неуверенность при выполнении координаторных проб. Возникают легкие когнитивные расстройства: истощаемость, колебание внимания, замедление и инертность интеллектуальной деятельности.

Стадия II - субкомпенсации

Характеризуется нарастанием неврологической симптоматики с возможным формированием слабовыраженного, но доминирующего синдрома. В жалобах больных чаще отмечаются нарушения памяти, потеря трудоспособности, головокружение, неустойчивость при ходьбе, реже присутствуют проявления астенического симптомокомплекса. Выявляются отдельные экстрапирамидные нарушения, неполный псевдобульбарный синдром, атаксия, дисфункция черепных нервов по центральному типу (прозо-и глоссопарез). Когнитивная дисфункция нарастает до степени умеренной, нейро-динамические нарушения дополняются дизрегуляторными (лобно-подкорковый синдром). Ухудшается способность планировать и контролировать свои действия. Нарушается скорость выполнения заданий, не ограниченных временными рамками, но сохраняется способность к компенсации (сохраняется возможность использовать подсказки). Возможно проявление признаков снижения социальной и профессиональной адаптации.

Стадия III - декомпенсации

Отличается ярким проявлением одного или нескольких неврологических синдромов. Нарушены ходьба и равновесие (частые падения), недержание мочи, развивается паркинсонический синдром. В связи со снижением критики к своему состоянию уменьшается объем жалоб. Поведенческие и личностные расстройства проявляются в виде эксплозивности, расторможенности, апатико-абулического синдрома и психотических расстройств. Наряду с нейродинамическим и дизре-гуляторным когнитивным синдромами, появляются операционные расстройства (нарушения речи,

памяти, мышления, праксиса), которые могут перерасти в деменцию. Со временем утрачивается способность к самообслуживанию. Больные оказываются неработоспособными, резко нарушается их социальная и бытовая адаптация.

Основные клинические синдромы

Вестибуло-атаксический синдром. Характерно острое начало, головокружение может носить системный и несистемный характер, снижение слуха (менее резкое) и/или шум в ушах, двусторонний нистагм. Возможно появление затылочных ГБ, ир-радиирующих в шею, иногда в теменно-височную область и глазницы, неустойчивости при ходьбе и в положении стоя (статическая атаксия), реже динамическая атаксия, свидетельствующая о преходящей ишемии мозжечковых структур. Часто развиваются приступы внезапного падения без потери сознания (дроп-атаки), синкопальные состояния. Возможно прогрессирование зрительных расстройств и глазодвигательных расстройств: преходящих диплопии и/или гемианопсии, появление других зрительных жалоб (приступов «затуманивания зрения», «пятен» и «зигзагов»). В начальных стадиях при жалобах на головокружение нет нарушений координации, результаты отоневрологического исследования не показательны. В более поздних стадиях заболевания субъективные и объективные дискоорди-наторные нарушения четко взаимосвязаны. Головокружение, неустойчивость при ходьбе частично могут быть связаны с возрастными изменениями вестибулярного аппарата, а также с периферической нейропатией преддверно-улиткового нерва. Возникает феномен лобной атаксии, или апраксии ходьбы, напоминающей гипокинезию больных паркинсонизмом.

Пирамидный синдром может быть следствием перенесенного ОНМК или возникать и при таком течении заболевания, когда клинически явные признаки ОНМК отсутствуют. Нередко пирамидные расстройства носят рефлекторный характер (оживление глубоких рефлексов, положительные рефлексы Бабинского, Россолимо), более выражены в нижних конечностях. Особенностью пирамидного синдрома ХИМ является умеренная клиническая манифестация (анизорефлексия, мимическая асимметрия, минимально выраженные парезы, оживление рефлексов орального автоматизма, кистевые симптомы).

Амиостатический синдром в рамках ХИМ представлен олигобрадикинезией, гипомимией, сложностью инициации движений, негрубой мышечной ригидностью, чаще в ногах, с феноменом «противодействия», когда сопротивление мышц непроизвольно нарастает при совершении пассивных движений. Тремор, как правило, отсутствует.
Псевдобульбарный синдром. Это один из распространенных синдромов хронических форм нарушений мозгового кровообращения. Возникают и постепенно нарастают дизартрия, дисфагия, дисфония, оживление нижнечелюстного рефлекса, эпизоды насильственного плача и, реже, смеха, замедленность психических процессов. У таких больных нередко отмечаются тазовые расстройства центрального генеза.

Астенический синдром. Проявляется повышенной утомляемостью, раздражительностью (повышенная возбудимость может смениться слезливостью), неустойчивым, обычно пониженным, настроением, характерны гиперестезия, непереносимость яркого света, громких звуков, резких запахов. Нередко наблюдаются ГБ, расстройства сна в виде постоянной сонливости или упорной бессонницы, вегетативные нарушения. Астенические расстройства, как правило, развиваются исподволь, нарастая по интенсивности. В тяжелых случаях они могут сопровождаться аспонтанностью, пассивностью, апатией.

Тревожно-депрессивный синдром. Возникает на фоне эмоционального стресса, при сосудистой патологии головного мозга сочетается с астеническими, алгическими, диссомническими, вегетативно-эндокринными и психомоторными феноменами.

Депрессия часто носит маскированный (ларвированный) характер, а доминирующими в клинической картине оказываются соматовегетативные проявления и психовегетативный синдром. Основные психопатологические симптомокомплек-сы, которые наблюдаются при тревожно-депрессивных расстройствах у больных с ХИМ, следующие: астено-депрессив-ный, депрессивно-ипохондрический, навязчиво-депрессивный, тревожно-депрессивный.

Цефалгический синдром - наиболее часто встречающийся в клинической практике. Особенностями являются его по-лиморфность, непостоянство, отсутствие в большинстве случаев связи с конкретными сосудистыми и гемодинамическими факторами (исключая ГБ при венозных тромбозах), уменьшение частоты встречаемости по мере прогрессирования болезни. В то же время в ряде случаев цефалгический синдром является одним из проявлений аффективных нарушений.

Синдром когнитивных расстройств.

О когнитивных расстройствах можно говорить в тех случаях, когда какое-либо заболевание приводит к снижению когнитивных способностей по сравнению с исходным уровнем до болезни.

В основе современной классификации когнитивных расстройств лежит прежде всего степень тяжести расстройств.

Синдром легких когнитивных расстройств. Легкие когнитивные расстройства характеризуются снижением памяти (преимущественно на текущие события), повышением умственной утомляемости, раздражительностью, расстройствами сна. Трудоспособность больных сохранена или снижена, социальная и бытовая активность в основном сохранена. Характерны жалобы на снижение памяти, ухудшение работоспособности, рассеянность. Снижение памяти в первую очередь касается текущих событий, фамилий, имен, телефонов. Пациенты все чаще вынуждены пользоваться записной книжкой. Профессиональная память страдает относительно редко, так как сохраняются широкие возможности использования прежних стереотипов. Изменения в когнитивной сфере незаметны для окружающих, но ощущаются самим пациентом и подтверждаются при тщательном исследовании с применением нейропсихологических методик. При детальном нейропсихологическом исследовании выявляются небольшие трудности с выполнением отдельных тестов, в основном в результате замедленности и нарушения концентрации внимания.

Синдром умеренных когнитивных расстройств.

Состояние больных характеризуется углублением когнитивных расстройств, значительным снижением работоспособности. Нередко на этой стадии развивается легкая подкорковая или псевдобульбарная симптоматика. Характеризуется чаще всего снижением памяти на текущие события, редкими приступами транзиторной глобальной амнезии, когда на несколько часов у больного нарушается оперативная память (способность к запоминанию), пациент растерян, дезориентирован. Эти явления напоминают корсаковский синдром и связаны с преходящей ишемией медио-базальных отделов височных и теменно-затылочных долей мозга. Часто сопровождаются нарушениями сна, повышенной утомляемостью, вегетативными нарушениями (гипергидроз, бледность или цианоз кожных покровов).

Тяжелые когнитивные расстройства (деменция).

Сосудистая деменция - выраженное нарушение когнитивных функций вследствие ишемического или геморрагического цереброваскулярного заболевания либо кардиоваскулярных расстройств или нарушений системной гемодинамики, приводящих в конечном итоге к повреждению отделов головного мозга, ответственных за осуществление мнестических и других когнитивных функций, а

также поведения. Она характеризуется нарушением высших психических функций, включая речь, ориентировку в пространстве, абстрактное мышление и праксис. В первую очередь проявляется снижением памяти и интеллекта, затрудняющим повседневную жизнь пациента. Часто это состояние сопровождается эмоционально-аффективными расстройствами при сохраненном уровне сознания. Отличительной чертой сосудистой деменции является сочетание когнитивных расстройств с неврологическими нарушениями, такими как парезы, нарушения статики, координации. Пациент полностью нуждается в постороннем уходе.

Синдром апноэ во сне. У больных с ночными апноэ установлены отсутствие физиологического ночного снижения АД, нарушение церебральной венозной гемодинамики.

Отдельные формы ХИМ (венозная энцефалопатия).

Затруднение венозного оттока из полости черепа наблюдается также при целом ряде соматических заболеваний: ■ сердечной и сердечно-легочной недостаточности (при ревматизме, туберкулезе легких, эмфиземе легких, бронхоэктазии, БА, скоплении большого количества жидкости в плевральной полости, пневмотораксе);

■ сдавлении внечерепных вен (внутренней яремной, безымянной, верхней полой), новообразованием на шее, аневризмой, гипертрофированными мышцами шеи при рефлекторно-мышечно-тонических синдромах шейного остеохондроза;

■ опухолях головного мозга, его оболочек, черепа;

■ тромбозах вен и синусов, инфекционно-токсических поражениях вен, церебральных тромбофлебитах;

■ сдавлении вен при краниостенозе (преждевременном заращении швов между костями черепа со сдавлением, в частности, яремных вен), водянке мозга; при этих состояниях компенсаторно расширяются венозные коллекторы;

■ асфиксии новорожденных и взрослых;

■ венозной и артерио-венозной гипертонии;

■ прекращении носового дыхания;

■ инфекционных и токсических поражениях головного мозга;

■ последствиях черепно-мозговых травм;

■ эпилепсии.

Кроме того, развитие венозной энцефалопатии может быть также обусловлено классическими причинами развития це-ребраваскулярной патологии: АГ, атеросклерозом, курением, СД, употреблением гормональных препаратов (эстрогенов), злоупотреблением алкоголем и наркотическими препаратами, синдромом апноэ, использованием нитратов и некоторых вазодилататоров (никотиновая кислота, папаверин). Венозный отток может быть нарушен и в физиологических условиях, например: при настуживании, во время затяжного кашля, при физическом напряжении, пении, игре на духовых инструментах, родах, крике, нагибании головы (например, во время физкультурных упражнений), в положении лежа без подушки под головой, при сдавлении шеи тесным воротничком.

Клиническая картина венозной энцефалопатии имеет ряд характерных особенностей. В первую очередь это так называемые «венозные жалобы»:

■ на тупую ГБ, более выраженную в утренние часы;
■ головокружение;

■ шум или гул в голове при ношении тугих воротников или галстуков (симптом «тугого воротника») или во время сна с низким изголовьем (симптом «высокой подушки»); ощущение «засыпанности глаз песком» в утренние часы (симптом «песка в глазах»).

При выраженном венозном застое больные не в состоянии опускать голову и находиться в горизонтальном положении. При осмотре пациентов необходимо обращать внимание: на цианоз кожи лица или локальный цианоз губ, легкую синюшность шеи, кончика носа, мочек ушей, мягкого нёба; выраженную отечность лица в утренние часы после ночного сна, которая значительно уменьшается к вечеру при достаточной физической активности; расширение подкожных вен на шее, лице, глазном дне. АД у таких пациентов - обычно в пределах нормы, венозное давление колеблется от 55 до 80 мм вод.ст. При неврологическом осмотре выявляются все характерные для сосудистой патологии симптомы.

■ Снижение корнеальных рефлексов.

■ Фиксируется болезненность в точках выхода первой, реже второй ветвей тройничного нерва («синдром поперечного синуса») с формированием гипестезии в зоне иннервации первой ветви тройничного нерва.

■ Диссоциация коленных и ахилловых рефлексов, связанная с отеком спинальных корешков и периферических нервов (причем наиболее «ранимы» вставочные нейроны рефлекторных дуг, поэтому нет выпадений чувствительности и парезов ног) и с развитием нисходящих тормозных влияний ретикулярной формации ствола мозга.

Диагностика

Стандартизация ранней диагностики и правильная дифференциальная диагностика ХИМ играют большую роль для клинической практики, включая эпидемиологические исследования и оценку действия лекарственных препаратов.

Протокол обследования пациентов с подозрением на ХИМ включает следующие параметры.

1. Сбор анамнеза.

2. Проведение общего неврологического и физикального обследований.

3. Оценку психического статуса и нарушений когнитивной функции (общая оценка, память, исполнительные и повседневные функции, активность, поведение). Оценку по тестам и шкалам.

4. Выявление и анализ сопутствующих заболеваний.

5. Анализ крови. Руководства EFNS (Европейской федерации неврологических сообществ) рекомендуют проведение следующих тестов: СОЭ, клинический анализ крови, концентрация ионов кальция, содержание глюкозы, оценка функционирования печени и почек, тест на ТТГ, анализ крови на содержание витамина B_{12}, фолиевой кислоты, гомоцистеина, серологических реакций на СПИД и сифилис.

6. Нейровизуализацию (МРТ/КТ головного мозга): структурная визуализация должна применяться в каждом случае при наличии подозрения на деменцию.

7. Дуплексное или триплексное исследование брахиоцефальных артерий.

8. ЭЭГ-исследование.

Задачи инструментального исследования.

1. КТ головного мозга: выявление очаговых изменений в веществе мозга.

2. МРТ головного мозга в режимах Т1, Т2, Flair: наличие «немых» инфарктов, поражение перивентрикулярной зоны и глубинных отделов белого вещества (лейкоареоз).

3. Ультразвуковая допплерография сосудов головного мозга и брахиоце-фального ствола (экстра- и интра-краниальные сосуды головы и шеи): выявление стеноза внутричерепных артерий, спазма мозговых сосудов.

4. Электроэнцефалография (ЭЭГ): при впервые возникшем эпилептическом приступе, особенно при парциальных припадках, при подозрении на синдром Тодда, для выявления бессудорожного эпистатуса, который проявляется внезапной спутанностью сознания.

5. Исследование глазного дна: определение застойных проявлений, или отека зрительного нерва, или изменений сосудов на глазном дне.

6. Периметрия: выявление гемианопсии.

7. ЭКГ: выявление патологии сердечнососудистой системы.

8. Холтеровское мониторирование ЭКГ: выявление эмболии, бессимптомного приступа мерцательной аритмии.

9. Рентгенография органов грудной клетки (2 проекции): изменение конфигурации сердца при клапанных пороках, расширение границ сердца при наличии ГКМП и ДКМП, наличие легочных осложнений (застойная, аспирационная пневмония, тромбоэмболия).

Дифференциальная диагностика

Учитывая многообразие клинических проявлений ХИМ, необходимо у пациентов с астеническими расстройствами, жалобами на ГБ, снижение веса, нарушения памяти, появление болей за грудиной проводить специфическую диагностику с целью исключения таких заболеваний, как ХСН, ХОБЛ, СПИД, онкологические процессы.

Принципы рациональной терапии

Рациональная терапия когнитивных нарушений у пациентов с ХИМ должна основываться на критериях, включающих понятия патогенетической и симптоматической терапии. Сложность патогенетического каскада АГ требует особого подхода к терапии. Следует учитывать несколько направлений:

■ адекватное лечение АГ;

■ воздействие на факторы, усугубляющие течение гипертензивной энцефалопатии: гиперхолестеринемию, повышенную агрегацию тромбоцитов и вязкость крови, СД, мерцательную аритмию, курение, алкоголь и др.;

■ улучшение кровоснабжения мозга;

■ улучшение метаболизма нервных клеток, находящихся в условиях ишемии и гипоксии.

Следует подчеркнуть, что без эффективного постоянного контроля АГ задачи улучшения кровоснабжения мозга и метаболизма нервных клеток, находящихся в условиях ишемии и гипоксии, трудно решаемы, даже при условии лечения вазоактивными препаратами, относящимися к симптоматической терапии. Адекватная терапия гипертонической болезни подразумевает следующее.
■ Эффективный контроль АГ, включая «мягкую» форму. При этом необходимо добиваться снижения утреннего подъема АД, который происходит за 1 ч до

пробуждения и сохраняется в течение 4-5 ч после него. Терапевтический эффект ранее принятых препаратов к этому времени ослабевает.

■ Лечение должно быть постоянным, а не только в период ухудшения самочувствия.

■ При лечении не допускаются резкие перепады АД. Для этого целесообразно использовать пролонгированные формы антигипертензивных препаратов с 24-часовым действием.

■ Проводить борьбу с гипертензивными кризами: выяснить причины, подобрать профилактическое лечение, адекватно их купировать для того, чтобы не допустить чрезмерного снижения АД. Подбор антигипертензивных средств и порядок их назначения осуществляются врачом-терапевтом с учетом индивидуальных особенностей больных. Предпочтение следует отдавать препаратам пролонгированного действия, обеспечивающим постоянную концентрацию ЛС в крови и тем самым стабильный терапевтический эффект. Следует иметь в виду необходимость избегать артериальной гипотензии, в особенности чрезмерной, у пожилых больных, у пациентов со стенозирующим поражением магистральных артерий головы.

Статины. Научная сессия АНА (2018) опубликовала новые рекомендации по коррекции уровня ХС. У пациентов с клиническими проявлениями заболеваний, обусловленных атеросклерозом, показано снижение уровня ЛПНП путем назначения интенсивной терапии статинами (аторвастатин 40-80 мг или розувастатин 20-40 мг) либо максимально переносимой терапии статинами. Чем ниже уровень ЛПНП, тем ниже риск осложнений. Необходимо назначать максимально переносимые дозы статинов с целью снижения ЛПНП на ≥50%. У пациентов с заболеваниями, обусловленными атеросклерозом, и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений уровень ЛПНП на фоне терапии должен составлять менее 1,8 ммоль/л (70 мг/дл); при недостижении этого целевого показателя следует обдумать добавление к статинам иных гипо-липидемических препаратов. Пациентам с СД высокого риска, особенно больным в возрасте 50-75 лет с множественными факторами риска, целесообразно назначать интенсивную терапию статинами с целью снизить ЛПНП на 50% и более.

Антиагреганты рекомендуются для профилактики кардиоваскулярного риска:

■ женщинам после 55 - 65 лет, особенно страдающим АГ, СД, гиперлипидемией;

■ при специфических состояниях (предсердная фибрилляция, стеноз каротидных артерий).

Препараты используют в дозах, эффективность которых была доказана в крупных контролируемых клинических исследованиях (табл. 16.10).

Антикоагулянты. Ведение пациентов с ФП требует большого внимания в отношении подбора адекватной антико-агулянтной терапии. Несмотря на накопленный продолжительный опыт применения варфарина и доказанные его клинические эффекты, его использование не дало значимых профилактических результатов по предотвращению инсульта у больных с ФП. На сегодняшний день в реальной клинической практике большие надежды возлагаются на новые пероральные антикоагулянты - прямые ингибиторы тромбина (дабигатрана этексилат) и ингибиторы Ха-фактора (ривароксабан, апиксабан). При этом врачу-специалисту следует понимать, что в каждой конкретной клинической ситуации у больного с ФП вопрос о профилактическом назначении антикоагу-лянтной терапии будет решаться индивидуально, в том числе с обязательным использованием шкалы CHA2DS2-VASc как прогностического инструмента для расчета риска инсульта и шкалы HAS-BLED - для количественной оценки риска кровотечения.

Таблица 16.10. Новые рекомендации по антитромбоцитарной терапии вторичной профилактики ишемического инсульта (Kernan W.N. et al., 2014)

Рекомендации	Класс рекомендации, уровень достоверности
Ацетилсалициловая кислота в дозе 50-325 мг/сут. Ацетилсалициловая кислота в дозе 25 мг и дипири-дамол 200 мг. Клопидогрел в дозе 75 мг/сут	I, A I, B IIa, B
Выбор основан на индивидуальных факторах риска, переносимости, стоимости ЛС	I, C
Комбинация ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела у пациентов, перенесших ТИА или малый ишемический инсульт, в первые 24 ч с момента заболевания. Комбинацию ацетилсалициловой кислоты и клопидогрела не следует использовать длительно (до 2-3 лет). Если пациент переносит повторный ишемический инсульт на фоне приема ацетилсалициловой кислоты, не рекомендуется увеличение его дозы, но возможен перевод на дипиридамол или клопидогрел	IIb, B (новая рекомендация) III, A IIb, C

Симптоматическая терапия

В клинической практике наиболее часто применяются ЛС (нейропротекторы). Однако из огромного количества препаратов и методов лечения, позиционировавшихся как нейропротекторные, только единицы достоверно зарекомендовали себя с положительной стороны в крупных контролируемых исследованиях при монотерапии. Фармакологические эффекты ней-ропротекторов развиваются постепенно (от нескольких недель до 3 мес), поэтому их рекомендуется применять длительное время, до 3 мес. Чаще используются препараты с полимодальными механизмами действия (табл. 16.11).

Немедикаментозные методы профилактики и лечения

Основные методы немедикаментозной терапии для пациентов с ХИМ одновременно являются и мерами профилактики факторов риска: отказ от курения, алкоголя, ограничение потребления соли, увеличение потребления овощей и фруктов (до 500 г/сут), соблюдение диеты с ограничением углеводов, активный образ жизни (регулярные дозированные физические нагрузки), поддержание психологического и физического комфорта, снижение массы тела.

Осложнения и побочные эффекты, ассоциированные с приемом лекарственных препаратов, у пациентов с факторами риска хронической ишемии мозга

Необходимо помнить следующее:

1) когнитивные расстройства могут быть вызваны или усугублены приемом нейролептиков, бензодиазепи-нов, антидепрессантов, барбитуратов, опиатов, противопаркинсонических, противоэпилептических средств и противоопухолевых препаратов, диуретиков, ГК, гликозидов;

2) при ИБС, СД, глаукоме, склонности к запорам состояние пожилых пациентов может ухудшаться при назначении ЛС, обладающих холинолитиче-ской активностью.

Препараты, обладающие холинолитическими свойствами, потенциально способны ухудшать функции памяти. Холинолитики применяются в неврологической (при паркинсонизме, головокружении, мигрени), гастроэнтерологической (при ЯБ, диарее), офтальмологической и урологической практиках. Они могут содержаться в кремах, комбинированных препаратах для лечения ОРВИ. Помимо собственно холинолитиков, ряд препаратов обладает холинолитически-ми свойствами, хотя они используются по другим показаниям. Например, атропинопо-добным действием обладают преднизолон, дигоксин, нифедипин, ранитидин. Побочные эффекты этой группы могут проявляться спутанностью, дезориентировкой, возбуждением, галлюцинациями и делирием, сухостью кожи и слизистых, нарушениями зрения,

падениями без видимой причины, тахикардией и другими НР сердца, задержкой мочеиспускания. Подтверждением того, что именно данный лекарственный препарат послужил причиной развития когнитивных расстройств, является уменьшение их выраженности после отмены этого препарата. Особенностью «холинолитической» деменции является схожесть клинической картины с болезнью Альцгеймера. *Антиконвульсанты* в последние годы стали активно назначать пациентам с хронической болью, СД, мигренью. Анализ последних публикаций свидетельствует об отсутствии неблагоприятного влияния на когнитивную сферу современных препаратов этого ряда. Однако у пожилых пациентов возможно развитие нарушений вплоть до деменции на фоне приема топирамата, кар-бамазепина и ламотриджина, вальпроатов.

Топирамат неблагоприятно влияет на речевые функции, счет, кратковременную память. Препараты вальпроевой кислоты могут вызывать возникновение деменции и развитие церебральной атрофии (псевдоатрофии).

Препараты лития применяются в геронтологической практике для терапии депрессивных состояний, маниакальных и аффективных нарушений. У пожилых пациентов могут развиваться мышечная слабость и быстрая утомляемость, мышечные подергивания, медлительность, вялость, сонливость, головокружение, грубый тремор, атаксия, гипертонус мышц, повышенные глубокие сухожильные рефлексы, мутизм, спутанность сознания, ступор, эпилептиформные припадки, нарушения артикуляции, ухудшение концентрации внимания, ГБ, зрительные галлюцинации, ранние экстрапирамидные расстройства, доброкачественная внутричерепная гипертензия.

Таблица 16.11. Основные достоинства, недостатки, лекарственное взаимодействие и рекомендованные дозы некоторых препаратов для терапии хронической ишемии мозга

Препарат	Достоинства	Недостатки	Лекарственное взаимодействие	Дозы
Пирацетам	Улучшает кровообращение в ишемизированных участках, обмен веществ в мозге. Повышает устойчивость его тканей к гипоксии и токсическим воздействиям. Усиливает потенциальные нейрофизиологические возможности. Активизирует умственную деятельность (мышление, обучение, память). Восстанавливает и стабилизирует функции мозга. Улучшает настроение, внимание, память у больных и здоровых людей. Оказывает некоторое противосудорожное действие	Повышенная возбудимость, нервозность, раздражительность, бессонница. Слабость, сонливость. Головокружение, тремор. Тошнота, рвота, диарея, боли в животе. Стенокардия. Препарат противопоказан при конечной стадии почечной недостаточности, беременности, кормлении грудью, в возрасте до 1 года, гиперчувствительности к препарату	В пожилом и старческом возрасте усиливает действие антиангинальных препаратов, снижает потребность в нитроглицерине, повышает эффективность антидепрессантов. Совместный прием 1,6 г пирацетама с алкоголем не влияет на концентрацию пирацетама и алкоголя в сыворотке крови. При назначении совместно с тироксином и трийодтиронином были отмечены	В/м или в/в в начальной дозе 10 г/сут (максимум 12 г). 30-160 мг/кг/сут в 2-4 приема. Курс - 6-8 нед

			беспокойство, раздражительность и расстройства сна, может возникнуть спутанность сознания, нарушения сна	
Амино-фенил-масляная кислота	Оказывает ноотропное, транквилизирующее, противосудорожное и антиоксидантное действие. Уменьшает напряженность, тревогу, улучшает сон. Уменьшает проявления астении, ГБ, чувство тяжести в голове, раздражительность. Повышает умственную работоспособность, внимание и память	Возможна сонливость при первых приемах, аллергические реакции. Препарат противопоказан при гиперчувствительности, печеночной недостаточности. С осторожностью назначают пациентам с заболеваниями ЖКТ (оказывает раздражающее действие) и пациентам, работа которых требует повышенного внимания	Усиливает эффект противо-паркинсонических средств, нейролептиков, снотворных, наркозных препаратов и наркотических анальгетиков	Внутрь 0,75-1,5 г 3 р/день, суточную дозу разрешается повысить до 2,5 г. Максимально допустимая разовая доза 0,75 г. Пожилым пациентам - не более 0,5 г за один прием
D,L-Гопантеновая кислота	Обладает более выраженным ноотропным и противосудо-рожным действием, чем препараты гопантеновой I первого поколения, а также сочетает антиастеническое, мягкое стимулирующее и легкое противотревожное действия.	Противопоказана при гиперчувствительности, острых тяжелых заболеваниях почек, возрасте пациента до 18 лет	Пролонгирует действие барбитуратов, усиливает эффекты противосудорожных средств, предотвращает побочные явления фенобарбитала, кар-бамазепина, нейролептиков. Лечебный эффект усиливается при сочетании с глицином,	Капсулы 300 мг внутрь, через 15-20 мин после еды по 1- 3 капсулы (0,3-0,9 г) 2- 3 р/день предпочтительно в утренние и дневные часы. Максимальная суточная доза 8 капсул (2,4 г). Курс лечения - 1-4 мес, иногда
Препарат	Достоинства	Недостатки	Лекарственное взаимодействие	Дозы
	Повышает устойчивость мозга к гипоксии и воздействию токсических веществ, вызывает торможение патологически повышенного пузырного рефлекса и тонуса детрузора		этидроновой кислотой. Потенцирует действие местных анестетиков (прокаина). Можно сочетать с антидепрессантами	до 6-12 мес. Через 3-6 мес возможно проведение повторного курса лечения

Глицин	Нормализует процессы возбуждения и торможения в ЦНС. Повышает умственную работоспособность. Устраняет депрессивные нарушения, раздражительность, нормализует сон, снижает патологическое влечение к алкоголю, предотвращает развитие алкогольного делирия и психозов. Оказывает ноотропное, противоэпилептическое, антистрессовое, седативное действие. Нормализует обмен веществ	Противопоказан при гиперчувствительности к нему	Снижает токсичность антиконвульсантов, нейролептиков, антидепрессантов. В сочетании со снотворными, транквилизаторами и нейролептиками суммируется эффект торможения ЦНС	По 0,9 мг/сут за 3 приема в сутки сублингвально
Холина альфосцерат	Обеспечивает синтез ацетилхолина и фосфатидилхолина нейрональных мембран, улучшает функции рецепторов и мембран в холинергических нейронах. Препарат активирует церебральный кровоток, стимулирует метаболизм ЦНС, возбуждает ретикулярную формацию	Запор, диарея, сухость СО рта, боли в желудке, фарингит, ГБ, сонливость, бессонница, головокружение. В период лечения следует соблюдать осторожность при вождении	Значимое взаимодействие холина альфосцерата с другими ЛС не выявлено	В/в или в/м по 1 г/сут перорально по 400 мг 2-3 р/сут. Курс - 3-6 мес
Цитиколин	Уменьшает потерю фосфати-дилхолина, входящего в состав клеточной мембраны и при ишемии распадающегося с образованием жирных кислот и высокотоксичных свободных радикалов. Холин, входящий в состав цитиколина, служит основой для образования ацетилхолина. Препарат эффективен в лечении пациентов с постинсультной деменцией	Стимуляция парасимпатической нервной системы, боли в желудке, снижение аппетита, ГБ, тошнота, возбуждение бессонница, головокружение, повышенная тревожность	Усиливает эффект леводопы. Не следует применять одновременно с ЛС, содержащими меклофеноксат	1000 мг в/в, в/м или внутрь в виде питьевого раствора 1 р/день в течение 1-2 мес. При выраженном когнитивном дефиците - 3-6 мес
Винпоцетин	Препарат препятствует поглощению вазодилататора аденозина эритроцитами и таким образом увеличивает его содержание в крови. Винпоце-тин эффективно и избирательно блокирует кальмодулинза-висимую фосфодиэстеразу, ингибируя ее	Внутривенное введение препарата у пациентов с исходно нормальным или даже низким уровнем давления сопровождается умеренным его повышением, при назначении внутривенно отмечается избыточное снижение АД. Может вызвать синдром обкрадывания, проаритмоген-ное действие препарата	Усиление действия гипотензивных препаратов, анти-аритмиков, антикоагулянтов, усиление кардиотропного действия препаратов, удлиняющих интервал *Q-T*	В/в капельно (не более 80 кап./мин) курсом 10-14 дней. Средняя суточная доза - 50 мг. Перорально после еды по 5-10 мг 3 р/сут. Максимальная суточная доза - 30 мг. Продолжительность курса лечения - до 3 мес
Ницерголин	Препарат действует антагонистически на α_1-адренергические рецепторы	Возможны ГБ, головокружение, сонливость,	Усиление действия гипотензивных препаратов, анксио-	В/м по 2-4 мг 2 р/сут. В/в капельно по 4-

		ощущение усталости, бессонница, возбуждение, беспокойство, обморок, ортостатическая гипотензия, приступ стенокардии, уменьшение вязкости крови, похолодание конечностей, тошнота, рвота, снижение аппетита, диарея, абдоминальные боли, увеличение кислотности желудочного сока, нарушение эякуляции. Аллергические реакции	литиков и антипсихотических средств. Возможно увеличение времени кровотечения при совместном приеме с ацетилсалициловой кислотой. Антациды и холестирамин$^{\rho}$ замедляют всасывание. Следует избегать совместного применения с препаратами, возбуждающими ЦНС, α-и β-адреномиметиками	8 мг, внутриартериально - 4 мг курсом по 5-7 дней. 5-10 мг 3 р/сут перорально. Курс - 2-3 мес и более
Этилметилгидроксипиридина сукцинат	Антиоксидант, оказывающий антигипоксическое, мембранопротекторное, ноотропное, противосудорожное, вегетокорригирующее и анксиолитическое действие	Приступы тошноты; повышенная сухость СО в ротовой полости; повышенная сонливость; симптомы аллергии. К побочным эффектам, потенциально возможным после приема таблеток, относят индивидуальные реакции диспепсического характера, которые выражаются в виде сильного метеоризма, урчания в кишечнике, расстройств аппетита, общей слабости, вялости и т.д., аллергические реакции. Редко после приема повышается или понижается АД	При совместном использовании усиливают действие бензодиазепиновых анксиолитиков, противоэпилептических, противопаркинсонических (леводопа) ЛС, нитратов, не влияют на состояние системной гемодинамики	Суточная доза варьируется в пределах от 375 до 750 мг, кратность приемов - 3 (1-2 таблетки 3 р/день). Максимально допустимая доза - 800 мг/, что соответствует 6 таблеткам, в/м, в/в суточная доза от 400 до 500 мг, кратность введений - 2, курс 2 нед
Нафти-дрофурил	Блокатор серотониновых 5-HT2-рецепторов. Восстанавливает гемоперфузию и микроциркуляцию в ишемизированных очагах без влияния на системную гемодинамику, способен предотвращать повреждение мозга, вызванное ишемией, в	Противопоказания: повышенная индивидуальная чувствительность к препарату, ИМ (острая стадия); артериальная гипотензия; геморрагический инсульт (острая стадия); эпилепсия,	Усиливает гипотензивный эффект антигипертензивных препаратов. В связи с этим рекомендуется более частый контроль АД в начале лечения нафтидрофурилом	Внутрь. Таблетки принимаются целиком с количеством жидкости не менее стакана, рекомендуется запивать водой. При нарушениях

	частности за счет улучшения нарушенного метаболизма ацетилхолина. улучшает когнитивные функции, снижает эпизоды головокружения и ГБ, индуцирует улучшение сна, оказывает противотревожное действие. Улучшает кровообращение в нижних конечностях, оказывает благоприятное терапевтическое воздействие на сосуды сетчатки глаза и функцию зрения у пациентов с простой диабетической ретинопатией	повышенная судорожная готовность; ХСН II-III степени, тахиаритмии. Возраст до 18 лет (эффективность и безопасность не установлены). С осторожностью: закрытоу-гольная глаукома, гиперплазия	и анти-гипертензивными средствами одновременно	церебрального кровообращения: суточная доза от 300 мг до 600 мг, разделенная на 3 приема в разовой дозе 100 мг. При нарушениях периферического кровообращения: суточная доза от 400 до 600 мг, в разовой дозе 200 мг. Длительность терапии и дозирование определяются врачом в зависимости от клинического состояния пациента
Полипептиды коры головного мозга скота	*Нейропептид.* Основные фармакологические эффекты: регуляция соотношения тормозных и возбуждающих аминокислот; повышение содержания ГАМК, серотонина, дофамина; антиоксидантное действие; стимуляция репаративных и нейротрофических процессов; нейропротекторное влияние; противовоспалительное действие (снижение аутоиммунных процессов, повышение уровня противовоспалительных (ФРН ИЛ-10) и снижение уровня провоспалительных (α-ФРН, ИЛ-1а) цитокинов). Учитывая многокомпонентное влияние на функциональное состояние нервной, иммунной систем, репаративные и противовоспалительные системы, препарат активно используется в геронтологии (нарушения мозгового кровообращения, астенические состояния, энцефалопатии различного генеза с когнитивными нарушениями и т. д.)	Сведений о побочных эффектах нет. Возможна индивидуальная гиперчувствительность к компонентам препарата	Раствор препарата не рекомендуется смешивать с другими растворами. Применение местного анестетика лидокаина в качестве растворителя для приготовления раствора ассоциировано с увеличением тяжести проявлений нежелательных реакций, в связи с чем его совместное применение с полипептидами коры головного мозга скота не рекомендуется	По 10 мг лиофилизата в сутки в/в или в/м. Лиофилизат разводят в 1-2 мл 0,5% раствора прокаина, изотонического раствора натрия хлорида. Курс - 10 дней

Церебролизин♠	*Нейропептид*. Фармакодинамические эффекты полифункциональны, наиболее изучены нейротрофические, нейропротективные (коррекция нейрональной дисфункции), нейропластические (адаптивные ответы на изменяющиеся условия) и позитивное влияние на нейрогенез (усиление дифференциации клеток-предшественников). Препарат обладает противоишемическими эффектами, улучшает нейротрофическое обеспечение нервного волокна и уменьшает аутоиммунную агрессию, способствуя восстановлению и росту аксонов. Эффективен для лечения пациентов с болезнью Альцгеймера и сосудистой деменцией	При чрезмерно быстром введении в редких случаях возможно ощущение жара, потливость, головокружение и (в единичных случаях) учащенное сердцебиение или аритмии	Возможны аддитивные эффекты при совместном назначении с антидепрессантами или ингибиторами МАО. Не следует смешивать в одном растворе для инфузий со сбалансированными растворами аминокислот. Церебролизин несовместим с растворами, в состав которых входят липиды, и с растворами, изменяющими pH среды (5,0-8,0). Нецелесообразно совместное применение с полипептидами коры головного мозга скота и другими нейропептидами. Отмечается повышение эффективности при совместном применении с противодементным и препаратами (допенезил мемантин), производными янтарной кислоты. Допускается одновременное назначение с витаминами и препаратами, улучшающими сердечное кровообращение, однако эти препараты не следует смешивать в одном шприце	Лечение умеренных когнитивных расстройств (10-20 мл/сут в/в, 10-20 инфузий, в/в капельно до 60 мин 2 курса в год). Схема лечения сосудистой деменции (MMSE: 10-24): 20 мл/сут в/в, 20 инфузий, 2-3 курса в год (при тяжелых случаях деменции до 30 мл/сут). Для коррекции астении 5 мл в/в или в/м ежедневно. Курс - от 10 до 20 дней
Метионил-глутамил-гистидил-фенилаланил-пролил-глицил-пролин	*Нейропептид,* относящийся к классу регуляторных пептидов и оказывающий ноотропное, психостимулирующее, нейропротективное, антиоксидантное и антигипоксическое действие	При длительном лечении иногда отмечается слабовыраженное раздражение СО носа. Особые указания при применении отсутствуют	Учитывая интраназальный способ введения, нежелательно совместное интраназальное введение средств, обладающих местным сосудосуживающим действием	Суточная доза 800-8000 мкг (из расчета 7-70 мкг/кг). По 2-3 капли в носовой проход 4 р/сут. Курс - до 14 дней

Гинкго Двулопастного листьев экстракт	Воздействует на высвобождение, обратный захват, катаболизм нейромедиаторов (норадреналина, дофамина, ацетилхолина) и на их способность к связыванию с мембранными рецепторами. Препарат нормализует сосудистую систему, стимулирует выработку эндотелийзависимого релаксирующего фактора, расширяет мелкие артерии, повышает тонус вен, уменьшает проницаемость сосудистой стенки, оказывает противоотечное действие, стабилизирует мембраны тромбоцитов и эритроцитов, обладает антиагрегантными свойствами	Редко при терапии экстрактом гинкго билоба встречаются кожные аллергические реакции и желудочно-кишечные расстройства	*In vitro* повышает метаболизм противосудорожных средств, который протекает с участием ферментов CYP2C. Нельзя полностью исключить взаимодействие с препаратами, метаболизирующимися посредством ферментной системы цитохрома P450. Одновременное назначение ГБ и ацетилсалициловой кислоты не повышает риски даже в популяции пациентов с множественными сопутствующими заболеваниями, и поэтому может применяться в амбулаторной практике. При индивидуальной повышенной чувствительности возможна замена ацетилсалициловой кислоты на дипиридамол или клопидогрел	По 120-240 мг за 3 приема в сутки. Курс - 2-4 мес

Эти симптомы часто трактуются как проявление деменции или других когнитивных нарушений, могут напоминать проявления болезни Крейтцфельдта-Якоба. У пациентов, длительно принимавших литий в профилактических целях, описан так называемый феномен «автоматического существования»: пациенты могут жаловаться на притупление эмоций, чувство обезличивания, ощущение «серости» эмоциональных ощущений или потерю творческих способностей, порой - ухудшение памяти и затруднение восприятия.
При длительной терапии нейролептиками, антидепрессантами может также развиться деменция с нейровизуализиро-ванным развитием церебральной атрофии. Ошибочная диагностика деменции при использовании нейролептиков выше в тех случаях, когда они назначаются длительный период, а экстрапирамидные побочные явления отсутствуют. Изменения в когнитивной сфере могут сохраняться еще 2-3 мес после отмены нейролептика или антидепрессанта. Использование нейролептиков для купирования психических расстройств у пациентов с деменцией первично-дегенеративного генеза может приводить к резкому ухудшению когнитивного потенциала или быстрому нарастанию его нарушений, особенно при деменции с тельцами Леви.

В лечении депрессии у пожилых лиц с нарушениями памяти следует избегать препаратов с холинолитическими свойствами, например, трициклических антидепрессантов. Более целесообразны СИОЗС.

Препараты бензодиазепинового ряда (диазепам, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, нитразепам) широко применяются в геронтологической практике.

Их возможные побочные эффекты - развитие «лобного» синдрома, сонливости и спутанности.

Механизм неблагоприятного действия ГК на высшие психические функции обусловлен их влиянием на структуры гип-покампа. Чаще развиваются психозы. У пациентов с демиелинизирующими заболеваниями могут появиться нарушения памяти после пульс-терапии метилпред-низолоном.

Когнитивные нарушения и лейкоэнцефа-лопатия могут возникать у больных, *получающих метотрексат, цисплатин, цитозин арабинозид[р] и другие противоопухолевые препараты.* Деменция у этой категории больных, как правило, носит субкортикальный характер, а в неврологическом статусе часто выявляются нарушения ходьбы и тазовые расстройства, иногда возникают эпилептические припадки. Нарушение когнитивного статуса прогрессирующее, хотя не исключаются случаи спонтанного улучшения состояния пациентов.

Литература

1. Гусев Е.И. Избранные лекции по неврологии. М.: МЕДпресс-информ, 2018. 214 с.

2. Менделевич Е.Г. Хроническая мозговая сосудистая недостаточность: клинико-нейровизуальные параметры, факторы риска и нейропротективная терапия // РМЖ. 2016.

3. Меркин А.Г., Кажин В.А., Комаров А.Н. и др. Профилактика цереброваскулярных заболеваний и когнитивных расстройств в психиатрической и неврологической практике (обзор литературы) // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2016. Т. 8, № 3. С. 95-100. DOI: 10.14412/2074-2711-2016-3-95-100.

4. Путилина М.В. Коморбидность у пациентов пожилого возраста // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2016. № 5. С. 113-8.

5. Путилина М.В. Оптимизация выбора нейропротекторной терапии у пожилых пациентов с хронической ишемией головного мозга // Фарматека. 2016. № 19. С. 8-16.

Острые нарушения мозгового кровообращения

Острые нарушения мозгового кровообращения (ОНМК) - это быстро возникающие очаговые и диффузные (общемозговые) нарушения функции головного мозга сосудистого генеза.

Эпидемиология

По статистическим данным, цереброваскулярные болезни занимают третье место среди причин летальности населения в мире и являются главной причиной инвалидизации.

Болезни системы кровообращения наносят огромный материальный ущерб экономике Российской Федерации и приводят к значительным затратам на лечение и реабилитацию пациентов. К труду возвращаются лишь 12-15% больных, перенесших инсульт, причем 1/3 всех заболевших инсультом составляют люди трудоспособного возраста. Благодаря созданию сети первичных сосудистых центров и внедрению реперфу-зионных методик лечения на территории Российской Федерации удалось снизить летальность от инсульта в период с 2005 по 2016 г. на 40%.

Этиология и патогенез

Этиология и патогенез ОНМК определяются его характером.

Ишемический инсульт составляет около 75-80% всех острых нарушений мозгового кровообращения.

Среди частых причин ишемического инсульта можно выделить:

1) атеротромбоз (атеросклеротическое поражение брахиоцефальных артерий) ~30% случаев;

2) кардиоэмболию (при наличии у пациента мерцательной аритмии) ~20% случаев;

3) лакунарный инсульт ~20% случаев;

4) гемодинамический инсульт ~15% случаев. Более редкие причины ишемического инсульта:

1) диссекция артериальной стенки;

2) воспалительные заболевания сосудов (гигантоклеточный артериит, системные васкулиты);

3) гематологические заболевания (антифосфолипидный синдром, тромбофилии и т.д.);

4) генетические заболевания (митохондриальные заболевания, например синдром MELAS, синдром CADASIL);

5) инфекционные заболевания (менинговаскулярная форма нейросифилиса, ВИЧ-инфекция, малярия);

6) прочие причины (беременность, прием комбинированных оральных контрацептивов, мигрень).

Причины геморрагического инсульта:

1) АГ;

2) разрыв аневризмы мозговых артерий;

3) артериовенозная мальформация;

4) церебральная амилоидная ангиопа-тия;

5) прием разжижающих кровь препаратов (антикоагулянты, антиагреганты);

6) коагулопатии;

7) прием наркотических препаратов (например, кокаина).

Классификация

Преходящие нарушения мозгового кровообращения (ПНМК):

■ ТИА;

■ цереброваскулярный криз. Инсульт:

■ ишемический;

■ геморрагический [внутримозговая гематома (ВМГ), САК].

Клиническая картина

Клиническая картина ОНМК зависит от локализации патологического процесса в головном мозге, объема пораженной мозговой ткани и характера патологического

процесса (ишемический или геморрагический). Подозрение на ОНМК требует немедленной госпитализации в стационар.
На амбулаторном этапе важен сбор анамнеза, клинический и неврологический осмотр пациента. Правильный сбор анамнеза помогает врачу-неврологу на стационарном этапе принять правильное решение о тактике лечения пациента. Анамнез заболевания. 1. Время появления первых симптомов ОНМК? NB! Следует учитывать, что если инсульт произошел во сне или время начала симптоматики неизвестно, то необходимо выяснить время последнего контакта с данным пациентом без признаков ОНМК.

2. Каковы были симптомы ОНМК и в какой последовательности они появились?

3. Были ли судороги?

4. Было ли нарушение сознания?

5. Переносил ли пациент ранее ОНМК? Если да, то когда и какая остаточная симптоматика сохранялась?

6. Оперативные вмешательства, травмы в последние 3 мес?

7. Хронические заболевания в анамнезе (в особенности СД, обострение ЯБ желудка или двенадцатиперстной кишки, почечная недостаточность)?

8. Оперативные вмешательства на головном мозге в анамнезе?

9. Наличие в анамнезе объемных образований головного мозга, аневризм, артериовенозных мальформаций сосудов головного мозга?

10. Прием антикоагулянтов (варфарин, НОАК), дозы, время последнего приема препарата?

11. Отмечались ли у пациента кровотечения за последние 3 мес?

12. Наличие аллергии на лекарственные препараты?

13. Наличие кардиостимулятора, металлоконструкций в организме?

14. Каков привычный для пациента уровень АД?

15. Дополнительно для женщин репродуктивного возраста уточняется наличие беременности.

Выделяют *общемозговую* и *очаговую* неврологическую симптоматику.

Общемозговая симптоматика - это симптомокомплекс, характерный не только для нарушений мозгового кровообращения, но также для других патологических процессов (инфекционные заболевания, интоксикации, объемные образования головного мозга).
Общемозговая симптоматика может включать в себя один или несколько симптомов из следующих:

■ угнетение уровня сознания (оглушение, сопор, кома);

■ ГБ;

■ тошнота;

■ рвота.

Очаговая неврологическая симптоматика - симптомокомплекс поражения одного или нескольких участков головного мозга. Очаговая неврологическая симптоматика может появляться не только при нарушении мозгового кровообращения, но также при других

патологических процессах головного мозга (опухоли, нейроин-фекции, инвазии, травмы).

NB! Очаговая неврологическая симптоматика позволяет топически локализовать предполагаемую зону поражения головного мозга, однако не указывает на характер патологического процесса (ишемия, кровоизлияние. объемное образование, инфекция).

Краткий протокол оценки неврологического статуса пациента с подозрением на ОНМК.

1. *Оцените уровень сознания.* Выделяют синдромы угнетения сознания (оглушение, сопор, кома) и помрачения сознания (делирий, онейроид, аменция, сумеречное состояние). Для ОНМК более характерны синдромы угнетения сознания, в то время как синдромы помрачения сознания более характерны для психиатрической практики.

Оглушение - состояние угнетения сознания, при котором пациент сонлив, однако его можно разбудить, и доступен контакту при стимуляции.

Сопор - более глубокое угнетение сознания, при котором пациент при сильной стимуляции открывает глаза, однако недоступен продуктивному контакту.

Кома - глубокое угнетение сознания, при котором пациент лежит с закрытыми глазами, контакту недоступен.

2. *Оцените речь.* При оценке речи у пациента с подозрением на ОНМК следует попросить его повторить предложение, а затем оценить ответную реакцию и качество речи. Возможно два основных варианта речевых нарушений: афазия и дизартрия. *Афазия* - нарушение речи, при котором поврежден речевой центр в коре головного мозга, характеризующееся нарушением понимания речи и/или построения слов, предложений (нарушена структура речи). При таком виде речевых нарушений пациент может переставлять слоги, путать слова, не понимать обращенную речь, не выполнять инструкции при ясном сознании.

Дизартрия - нарушение речи, при котором страдает иннервация артикуляционного аппарата. При дизартрии речь пациента смазана, часто характеризуется окружающими как «каша во рту».

3. *Наличие менингеальных знаков.* Пациенты с менингеальным синдромом часто возбуждены, могут быть неадекватны, характерны жалобы на ГБ, фото- и фоно-фобия, тошнота, рвота. Проверьте наличие менингеальных знаков: ригидности затылочных мышц, симптома Кернига.

4. *Движения глазных яблок.* Следует попросить пациента последить за указательным пальцем врача или ручкой. Оценивается объем движения глазных яблок, синхронность их движений. Следует уточнить у пациента наличие двоения предметов.

5. *Поля зрения.* Одностороннее выпадение правого или левого полей зрения называют гомонимной гемианопсией. Пациенты не всегда осознают наличие у них данного зрительного дефекта, однако могут жаловаться на ухудшение зрения. NB! В случае поражения затылочной доли может быть единственным симптомом инсульта.

6. *Симметричность лица.* Наличие асимметрии лица - один из важных симптомов инсульта. Для проверки наличия асимметрии попросите пациента улыбнуться, оскалить зубы и оцените симметричность мимики.

7. *Объем движений в конечностях.* Пациента следует попросить поднять руки, закрыть глаза и удерживать их в течение 10 с, оценивается симметричность удерживания рук. Для оценки движений в нижних конечностях просят у лежащего

пациента поднять ногу и удерживать ее в течение 5 с, данный тест проводят для обеих ног.
8. *Нарушения чувствительности.* Нарушения чувствительности при ОНМК характеризуются выпадением чувствительности половины тела, онемением половины лица или носогубной складки, щеки.

9. *Координаторные нарушения.* С целью скрининговой оценки координатор-ных нарушений проводится пальце-носовая проба. Пациента просят вытянуть под 90° руки и с закрытыми глазами попасть указательным пальцем в кончик носа. Оценивается наличие мимопопадания, интенция.

На догоспитальном этапе для быстрой оценки неврологического статуса пациента с подозрением на ОНМК удобно использовать скрининговые шкалы. Одной из самых легких и быстрых является шкала FAST.

Ньюкастлский протокол скрининга на наличие ОНМК, Newcastle face arm speech test (FAST)

Данный тест был разработан в Великобритании в 1998 г. Состоит из 3 основных элементов (асимметрия лица, наличие слабости в конечностях, речевых нарушений).

1. *Оценка речи.* Оцените качество речи на сложности артикуляции (смазан-ность речи) или наличие афатических нарушений (сложности с подбором слов, перестановка слогов, путаница названий предметов).

2. *Оценка мимики.* Оцените симметричность движений (попросите пациента улыбнуться) и отметьте асимметричную сторону

3. *Движения рук.* Попросите пациента одновременно поднять обе руки на 90° в положении сидя или лежа и подержать в течение 5 с.

ПНМК - это быстро возникающие очаговые и диффузные (общемозговые) нарушения функции головного мозга сосудистого генеза, при которых симптоматика полностью регрессировала в течение 24 ч при отсутствии острых очаговых изменений по данным нейровизуализации.

Выделяют ТИА и цереброваскулярный криз.

Для *ТИА* характерно:

■ доминирование очаговой симптоматики над общемозговой;

■ продолжительность не более 24 ч;
■ нет очаговых изменений по данным ней-ровизуализации.

Для *цереброваскулярного криза* характерно:

■ доминирование общемозговой симптоматики над очаговой;

■ появление симптоматики после значимого для данного пациента подъема АД;

■ продолжительность не более 24 ч.

Лечение ПНМК.

В течение первых 24 ч после ПНМК пациент наблюдается в условиях палаты реанимации и интенсивной терапии для больных с ОНМК, где проводится мониторинг неврологического статуса и витальных функций.

При стабильном неврологическом статусе и отсутствии витальных нарушений пациент может быть через 24 ч переведен в профильное отделение. Пациент, перенесший ПНМК, в дальнейшем дообследуется для определения оптимальной

тактики вторичной профилактики инсульта. По показаниям проводятся холтеровское мониторирование АД, ЭКГ, ЭхоКГ, консультации врачей-специалистов.

Вторичная профилактика ПНМК будет рассмотрена в разделе вторичной профилактики ишемического инсульта.

Ишемический инсульт

Ишемический инсульт - это ОНМК, сопровождающееся появлением очаговой неврологической симптоматики вследствие недостаточного поступления крови к участку мозга.

Симптомы ишемического инсульта могут включать в себя нарушения речи, двигательные, зрительные, координаторные нарушения, могут отмечаться нарушения сознания. Симптоматика будет зависеть от локализации патологического процесса в головном мозге.

Кровоснабжение головного мозга осуществляется двумя основными сосудистыми бассейнами:

■ каротидным (передняя циркуляция);

■ вертебробазилярным (задняя циркуляция).

Каротидный артериальный бассейн кровоснабжает большую часть полушарий головного мозга, вертебробазилярный бассейн - стволовую часть, мозжечок и затылочную долю головного мозга. Каротидный и вертебробазилярный сосудистые бассейны соединяются между собой, образуя круг Виллизия.
Рассмотрим основные варианты очаговой неврологической симптоматики, характерные для поражения каротидного и вертебробазилярного бассейнов.
Характер очаговой симптоматики позволяет определить возможную локализацию патологического процесса в головном мозге (табл. 16.12).

Локализация ишемического инсульта влияет на тактику обследования и лечения ишемического инсульта.

Таблица 16.12. Симптомы поражения каротидного и вертебробазилярного бассейнов головного мозга

Очаговая неврологическая симптоматика	Бассейн кровоснабжения головного мозга	
	Каротидный	Вертебробазилярный
Нарушение речи		
Афазия	Да	Нет
Дизартрия	Да	Да
Глазодвигательные нарушения		
Парез или установка взора	Да	Да
Диплопия	Нет	Да
Зрительные нарушения		
Гемианопсия	Нет	Да
Асимметрия лица (парез лицевого нерва)		
Центральный	Да	Нет
Периферический	Нет	Да
Двигательные нарушения		
Гемипарез	Да	Да
Чувствительные нарушения		
Гемигипестезия	Да	Да
Координаторные нарушения		
Атаксия	Нет	Да

Диагностика

Пациент с ОНМК требует экстренной госпитализации в стационар, соответствующий следующим критериям:

■ наличие врачей, обученных и имеющих клинический опыт ведения пациентов с ишемическим инсультом, проведения тромболитической терапии;

■ наличие КТ и МРТ 24 ч в сутки и возможность проведения и интерпретации нативных, перфузионных режимов и ангиорежима;

■ наличие рентгеноперационной и рентге-нэндоваскулярных хирургов, обученных и имеющих опыт эндоваскулярного лечения инсульта;

■ наличие возможности лечения геморрагического инсульта и геморрагической трансформации ишемического инсульта.

Ключевую роль в диагностике ишемического инсульта занимают сбор анамнеза, клинический осмотр и нейровизу-ализация КТ и/или МРТ головного мозга, КТ-перфузия головного мозга, КТ-ангиография брахиоцефальных артерий или магнитно-резонансная перфузия и ангиография.

Всем пациентам при поступлении проводится цветовое дуплексное сканирование брахиоцефальных артерий, ЭКГ, определение уровня глюкозы крови, стандартные лабораторные исследования в объеме: общий анализ крови, биохимический анализ крови, коагулограмма, общий анализ мочи, скрининг на инфекции (ГВ, гепатит С), ВИЧ, определение группы крови и резус-фактора.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику ишемического инсульта следует проводить со следующими состояниями:

■ геморрагическим инсультом;

■ нейроинфекцией;

■ объемными образованиями головного мозга;

■ параличом Тодда (преходящий паралич после судорожного припадка);

■ токсической энцефалопатией;

■ гипогликемией;

■ мигренью с аурой;

■ синкопальными состояниями;

■ периферической вестибулопатией;

■ конверсионным расстройством. Важнейшее значение в верификации диагноза принадлежит методикам нейро-визуализации. При подозрении на ОНМК на догоспитальном этапе рекомендуется придерживаться следующего протокола (рис. 16.1).

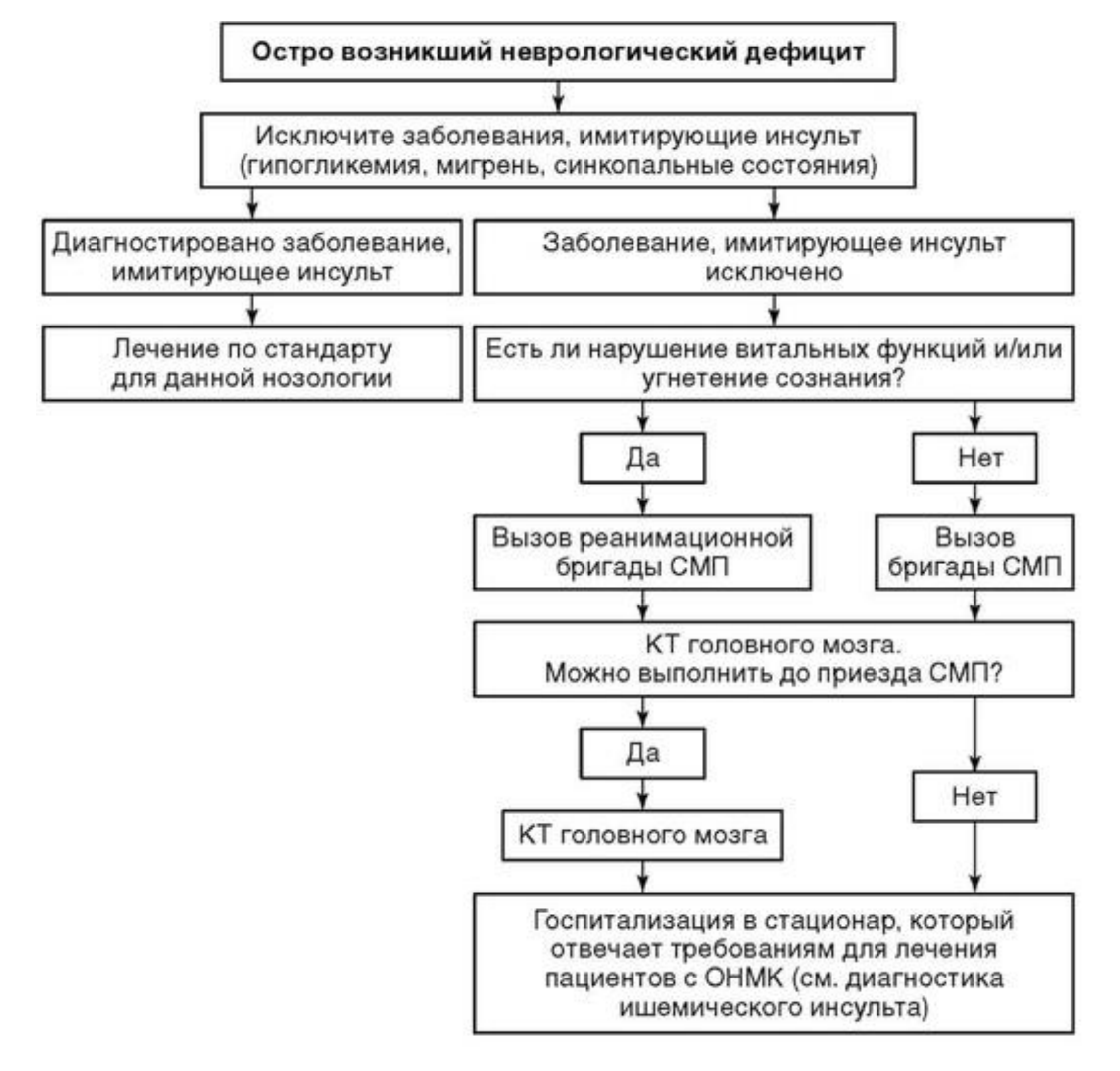


Рис. 16.1. Протокол диагностики инсульта на догоспитальном этапе

Лечение

Объем и последовательность экстренных лечебных мероприятий при первом контакте определяются в каждом кон-

кретном случае степенью тяжести пациента.

Лечение ишемического инсульта состоит из следующих частей:

■ реперфузионное лечение (тромболизис, тромбоэкстракция);

■ базисная терапия;

■ вторичная профилактика.

Если у пациента нет витальных нарушений, то он поступает в кабинет КТ или МРТ, где проводятся нейровизуализа-ция и забор анализов. Невролог оценивает уровень неврологического дефицита. Для стандартизации оценки применяется шкала инсульта Национального института здоровья (National Institutes of Health Stroke Scale - NIHSS).

Недопустимо введение разжижающих кровь препаратов пациенту с подозрением на ОНМК до проведения нейровизуализа-ции.

Реперфузионные методы лечения ишемического инсульта.

Выделяют следующие методы реперфу-зионного лечения:

■ тромболизис (медикаментозное растворение тромба);

■ тромбоэкстракция, тромбоаспирация (хирургическое извлечение тромба). После тромбоза артерии головного мозга происходит гибель нейронов ядра инсульта. Вокруг зоны ядра формируется зона с пониженным кровоснабжением, нейроны которой при восстановлении кровотока могут вернуть свои функции. Эта зона называется *зоной ишемической полутени,* или *пенумброй.*

Все реперфузионные методы лечения направлены на спасение зоны пенумбры.

1. *Тромболитическая терапия (тромбо-лизис)* - медикаментозное полное или частичное растворение тромба путем введения тромболитика.

Для проведения тромболитической терапии при ишемическом инсульте в клинической практике одобрен тканевой активатор плазминогена. Тканевой активатор плазминогена переводит неактивный плазминоген в плазмин, что приводит к разрушению тромба.

Виды тромболитической терапии:

■ системный тромболизис;

■ селективный (внутриартериальный) тромболизис.

Системная тромболитическая терапия при ишемическом инсульте проводится тканевым активатором плазминогена в первые 4,5 ч от моментов появления первых симптомов. Эффективность системной тромболитической терапии подтверждена большим количеством мультицентровых плацебо-контролируемых исследований, таких как ATLANTIS, NINDS, ECASS.

В результате проведенных исследований было установлено достоверное улучшение функционального исхода пациентов, эффективность лечения снижается со временем. В интервале до 3 ч эффективность лечения выше, чем в период между 3 и 4,5 ч. С течением времени повышается риск геморрагической трансформации, а эффективность лечения падает, что отражает процесс гибели нейронов пенумбры.

Показания для системной тромболитической терапии. Критерии включения:

■ ОНМК менее 4,5 ч назад;

■ нет значительных изменений на КТ/МРТ;

■ уровень неврологического дефицита по NIHSS (4-22 балла);

■ возраст 18-75 лет. Критерии исключения:

■ ОНМК или серьезная черепно-мозговая травма в предыдущие 3 мес;

■ ранее перенесенные внутримозговые кровоизлияния;

■ большие хирургические операции за 2 нед до этого;

■ беременность;

■ стойкое повышение САД >185 мм рт.ст., ДАД - <110 мм рт.ст.;

■ тромбоциты менее 100 тыс.;
■ МНО более 1,7 при приеме варфарина, увеличение АЧТВ - при приеме гепарина;

■ желудочно-кишечные, урологические, гинекологические кровотечения за предыдущие 21 сут;

■ артериальные или люмбальные пункции за 7 дней до события;

■ припадок в начале инсульта;

■ уменьшение неврологического дефицита;

■ баллы по NIHSS менее 4 или более 22;

■ уровень глюкозы крови менее 2,7 ммоль/л, более 22,2 ммоль/л. Системный тромболизис проводится в условиях палаты реанимации и интенсивной терапии, мониторируются неин-вазивное АД, ЭКГ, сатурация кислорода, неврологический статус.

Препарат *алтеплаза* представляет собой рекомбинантный человеческий тканевой активатор плазминогена. Алтеплаза вводится внутривенно. Полная доза алтепла-зы составляет 0,9 мг/кг, максимально - 90 мг. Первая часть вводится внутривенно болюсно, болюсная доза составляет 10% полной дозы алтеплазы. Остальная часть (90% полной дозы) вводится инфузоматом в течение 60 мин.

Если во время проведения тромболизиса или после него у пациента появляются резкая ГБ, тошнота или рвота, менингеальные знаки, значимая отрицательная динамика в неврологическом статусе, то следует прекратить введение тканевого активатора плазминогена и немедленно выполнить КТ мозга для исключения геморрагической трансформации.

Осложнения тромболитической терапии и их лечение.

1. *Симптомная геморрагическая трансформация:*

- прекратить введение тканевого активатора плазминогена;

- выполнить КТ головного мозга;

- повторить коагулограмму, общий анализ крови;

- если на КТ признаки внутричерепной гематомы, показано переливание свежезамороженной плазмы или криопреципитата, содержащего фактор VIII;

- консультация нейрохирурга.

2. *Ангионевротический отек:*

- случается в 1-2% случаев всех тромболизисов при ишемическом инсульте;
- с большей вероятностью может быть у пациентов, принимающих ИАПФ;

- обычно начинается ближе к концу инфузии алтеплазы;

- оценка состояния языка пациента до инфузии, затем во время инфузии

тканевого активатора плазминогена каждые 20 мин;

- при развитии ангионевротического отека прекратить инфузию тканевого активатора плазминогена;

- ввести дифенгидрамин 50 мг внутривенно;

- ввести ранитидин 50 мг или фамоти-дин 20 мг внутривенно;

- если язык продолжает увеличиваться, то ввести метилпреднизолон 80-100 мг внутривенно;

- если отек продолжает нарастать, эпинефрин[р] Ό,1%) подкожно или через небулайзер 0,5 мл;

- обеспечить проходимость ДП вплоть до экстренной трахеостомии (при невозможности интубации пациента);

- показана срочная консультация отоларинголога.

Ведение пациентов после тромболитической терапии.

Все пациенты после тромболизиса должны наблюдаться в условиях реанимации и интенсивной терапии или отделении для больных с острым инсультом с палатами реанимации и интенсивной терапии.

Измерение АД должно проводиться каждые 15 мин в первые 2 ч после тромболизиса; каждые 30 мин 2-6 ч после тромболизиса; в период 6-16 ч каждый час, далее до 24 ч каждые 4 ч. При повышении САД >180 мм рт.ст. или ДАД >105 мм рт.ст. показано его снижение (максимально допустимое значение АД 180/105 мм рт.ст.).

Наблюдение за пациентом на предмет анафилактоидных реакций (ангионевротический отек, бронхоспазм) каждые 20 мин во время инфузии тканевого активатора плазминогена.

В первые 24 ч после проведенного системного тромболизиса пациент не получает дезагреганты и антикоагулянты. Через 24 ч проводится контрольная КТ головного мозга, после исключения геморрагической трансформации возможно назначение дезагрегантов, антикоагулянтов.
Селективный (внутриартериальный) тромболизис.

Проводится в условиях рентгеноопераци-онной, где определяется тромбированная

артерия, непосредственно к которой подводится катетер для тромболизиса.

Селективная тромболитическая терапия позволяет:

■ снизить дозу тромболитика;

■ расширить сроки лечения до 6 ч при полушарном инсульте;

■ 12 ч при ишемическом инсульте в вертебробазилярном бассейне.

2. *Тромбоэкстракция (тромбоаспира-ция) при ишемическом инсульте.*

Тромбоэкстракция (тромбоаспирация) при ишемическом инсульте - это рентгенохирургический метод механического удаления тромботических масс из брахи-оцефальных артерий.

Рентгеноэндоваскулярные методы лечения в ангионеврологии произвели революцию в лечении ишемического инсульта и позволили значимо улучшить функциональный исход у пациентов.

Тромбоэкстракция позволяет расширить сроки реперфузии до 24 ч у отобранных пациентов; возможно применение в сочетании с системным тромболизисом (сначала вводится тромболитик).

Одновременно с проводимым системным тромболизисом пациенту может быть начата тромбоэкстракция (при наличии тромбоза крупных мозговых артерий).

Возможность проведения тромбоэк-стракции у отобранных больных с ишемическим инсультом в рамках 6-24 ч была подтверждена в исследованиях DAWN и DEFUSE-3.

КТ-перфузия или МРТ-перфузия головного мозга позволяет визуализировать участки сниженного мозгового кровотока и определить ядро инсульта и пенумбру, наличие несоответствия (mismatch) между больших размеров пенумброй и меньших размеров ядром является критерием отбора для проведения тромбоэкстракции в период между 6 и 24 ч.

В исследовании DEFUSE-3 эндоваску-лярное вмешательство было выполнено в период от 6 до 16 ч от начала симптоматики, в исследовании DAWN - в период 6-24 ч. Установлено значимое улучшение благоприятного функционального исхода в группе эндоваскулярного лечения по сравнению с контрольной группой.
Базисная терапия.

Базисная терапия включает в себя следующие тесно взаимосвязанные между собой компоненты.

1. Меры, направленные на экстренную коррекцию нарушений жизненно-важных функций, - нормализацию нарушения дыхания, гемодинамики, глотания, поддержание нормоглике-мии.

2. Контроль гемодинамических показателей. Рекомендуется в острейшем периоде инсульта не снижать АД, исключением являются пациенты после тромболизиса и тромбоэкстракции. Рекомендуется осторожное снижение АД у пациентов с высоким давлением при повторных измерениях (>220/120 мм рт.ст.), с выраженной СН, расслоением аорты или гипертонической энцефалопатией. Необходимо избегать использования нифеди-пина вследствие быстрого снижения уровня АД.

2. Раствор натрия хлорида 0,9% рекомендуется для восполнения водного баланса в течение первых 24 ч от начала инсульта. Недопустимо введение гипоосмолярных растворов.

4. Купирование эпилептического статуса (ЭС) или серии припадков.

5. Приемы, направленные на борьбу с отеком мозга и профилактику повышения внутричерепного давления, регуляция водно-электролитного баланса и кислотно-щелочного состояния.

6. Коррекция вегетативных гиперреакций, психомоторного возбуждения, рвоты, упорной икоты.

7. Меры по уходу за больным, нормализация питания и предупреждение осложнений.

8. Применение нейропротекторов при ишемическом инсульте на данный момент не имеет убедительной доказательной базы. В Российской Федерации и странах СНГ используются препараты нейропротективного ряда (цитиколин, этилметилгидроксипи-ридина сукцинат и т.д.). Одним из возможных нейропротективных методик является лечебная гипотермия.

Осложнения при ишемическом инсульте и их лечение

Отек головного мозга. Отек головного мозга чаще всего происходит в период между 4 и 72 ч от начала заболевания.
С целью лечения отека головного мозга вводится осмотический диуретик *ман-нитол* в дозе 0,5-1 г/кг. Осмолярность плазмы при введении маннитола должна регулярно контролироваться и составлять 300-320 мОсм/л. С осторожностью следует вводить маннитол пациентам с ХСН, заболеваниями почек. Следует контролировать центральное венозное давление и диурез.

У пациентов с повышенным внутричерепным давлением рекомендуется поддерживать среднее АД на уровне более 150 мм рт.ст. Рекомендуется приподнять головной конец кровати. При угнетении сознания до уровня комы проводится искусственная вентиляция легких. Также при рефрактерном отеке головного мозга используется *тиопентал натрия*, проводится лечебная гипотермия.

Тромбоз глубоких вен нижних конечностей и тромбоэмболии. Максимальная частота тромбоза вен нижних конечностей приходится на конец первой недели после ишемического инсульта. Тромбоэмболические осложнения случаются в период между

2-й и 4-й неделями. С целью профилактики используются НМГ (энокса-парин, надропарин, дальтепарин, альде-парин[p] и т.д.) в профилактической дозе.

Гипостатическая пневмония. С целью профилактики гипостатической пневмонии активизация пациентов с ишемическим инсультом должна начинаться в максимально ранние сроки. Рекомендуется регулярно проводить аускультацию легких и термометрию, при необходимости КТ органов грудной клетки для своевременной диагностики заболевания. Лечение проводится по стандарту лечения пациентов с пневмонией. Своевременная идентификация возбудителя пневмонии и определение его чувствительности к антибиотикам позволяет сделать антибактериальную терапию более эффективной. Антибактериальная терапия должна проводиться под контролем функции почек.

Прогнозирование риска и вторичная профилактика ишемического инсульта и преходящих нарушений мозгового кровообращения

Прогнозирование вероятного инсульта может позволить организовать превентивную, упреждающую терапию, что в конечном итоге может уменьшить число больных ишемическим инсультом. Риск развития ОНМК может быть выполнен с использованием существующих шкал ABCD, SCORE и $CHADS_2$, суть которых составляет балльная оценка СН, АГ, возраста, СД, инсульта в анамнезе. Также для прогнозирования риска ишемического инсульта или ТИА можно применять шкалу, разработанную И.Е. Каленовой. Эффективность метода на больных с ишемическим инсультом, оцениваемая показателями чувствительности и специфичности, составила для прогноза инсульта 99% и 99% соответственно.

Вторичная профилактика основывается на определении подтипа инсульта. Для определения подтипа можно использовать классификацию TOAST.

Классификация TOAST:

1) атеротромбоэмболический;

2) кардиоэмболический;

3) лакунарный;

4) инсульт другой определенной этиологии;

5) инсульт неопределенной этиологии. *Антикоагулянты* - группа препаратов,

угнетающих свертывание крови.

Основные антикоагулянты, применяемые для профилактики кардиоэмболиче-ского инсульта:

1. формы для парентерального введения:

- гепарин;

- НМГ;

2. формы для энтерального введения:

- антагонист витамина К (варфарин);

- новые антикоагулянты. Антикоагулянты показаны больным

с кардиоэмболическим типом инсульта.

В острейшем периоде могут использоваться формы для парентерального введения: гепарин или НМГ.

Гепарин - антикоагулянт прямого действия, механизм действия обусловлен связыванием гепарина с антитромбином III. Увеличивает время свертывания и АЧТВ. Рекомендуется поддерживать АЧТВ в 2 раза большим, чем его исходный уровень. Уровень АЧТВ следует оценить до начала применения гепарина, затем контролировать каждые 4-6 ч.
НМГ (эноксапарин, дальтепарин, надро-парин) используются в профилактической дозе для профилактики повторных карди-оэмболических событий.

В последующем пациент переводится на антикоагулянты для перорального приема.

При принятии решения о назначении антикоагулянтов для орального приема применяются шкалы CHA2DS2-VASc, HAS-BLED. Следует учитывать наличие выраженных когнитивных нарушений у пациента. У больных с выраженными когнитивными нарушениями в отсутствие стороннего контроля за приемом препарата риск нарушения схемы приема превышает ожидаемую пользу от лечения.

Варфарин, антагонист витамина К, требует регулярного контроля коагуло-граммы, рекомендованный уровень МНО составляет от 2 до 3. Препарат может применяться как у пациентов с ФП, так и у больных с протезированными клапанами. Пациент переводится на прием вар-фарина под прикрытием НМГ или гепарина (под контролем АЧТВ) до достижения целевых значений МНО. Стартовая доза варфарина составляет 5 мг/сут. После достижения уровня МНО 2-3 гепарины могут быть отменены, а пациент продолжает прием варфарина под контролем уровня МНО. Варфарин имеет большое количество лекарственных взаимодействий, что может отражаться на его концентрации и противосвертывающей активности. Употребление в пищу продуктов, богатых витамином К (например свежая зелень), может сказываться на значении МНО и противосвертывающей активности препарата. Рекомендуется соблюдать осторожность у пациентов с нарушением функции почек, необходим более частый контроль МНО.

Также могут применяться *новые антикоагулянты (НОАК)* (дабигатрана этек-силат, ривароксабан, апиксабан и т.д.), которые не требуют регулярного контроля гемостаза. Препараты данной группы применяются у пациентов с ФП для профилактики кардиоэмболического инсульта. Они могут быть назначены сразу после отмены гепарина или НМГ.
Дабигатрана этексилат - прямой ингибитор тромбина. Дабигатрана этек-силат удлиняет АЧТВ, время свертывания и тромбиновое время. Рекомендуемая доза у пациентов с ФП для профилактики инсульта составляет 150 мг 2 р/день. У пациентов с выраженными нарушениями функции почек рекомендуется оценить КК. Принимать дабигатрана этексилат следует независимо от еды. При КК менее 30 мл/мин применение дабигатрана этек-силата противопоказано.

Дабигатрана этексилат имеет антидот *идаруцизумаб,* который может быть применен в случае необходимости экстренной операции или жизнеугрожающего кровотечения.

Ривароксабан - прямой ингибитор фактора Ха. Ривароксабан оказывает влияние на показатели свертываемости крови (ПВ, АЧТВ, HepTest) в связи со своим механизмом действия. У пациентов с нарушением функции почек необходимо оценить КК. Применение ри-вароксабана при КК менее 15 мл/мин противопоказано, при КК 15-29 мл/мин ривароксабан следует применять с осторожностью. Рекомендованная доза составляет 20 мг 1 раз в день. Для пациентов с нарушением функции почек (КК 30-49 мл/мин) рекомендованная доза составляет 15 мг 1 р/день. Ривароксабан следует применять независимо от приема пищи.

Апиксабан - прямой ингибитор фактора Ха. Для реализации антитромбо-тической активности апиксабана не требуется наличия антитромбина III (может применяться у пациентов с дефицитом антитромбина III). Изменяет показатели коагулограммы:

удлиняется ПВ, АЧТВ и происходит увеличение МНО. Прием пищи не влияет на активность апиксабана.

Апиксабан рекомендуется принимать независимо от приема пищи. Нарушение функции почек не оказывает влияния на взаимосвязь между концентрацией апиксабана в плазме крови и его анти-FXa-активностью. Исследования апикса-бана у пациентов с КК менее 15 мл/мин или находящихся на диализе не проводились. Стандартная доза у пациентов с ФП составляет 1 таб. 5 мг 2 р/сут. При наличии сочетания двух или более из следующих характеристик - возраст 80 лет и старше, масса тела 60 кг и менее или концентрация креатинина в плазме крови ≥1,5 мг/дл (133 мкмоль/л) дозу препарата снижают до 2,5 мг (таб. 2,5 мг) 2 р/сут.

Выбор варфарина или НОАК должен проводиться индивидуально с учетом преимуществ и недостатков каждого из них (табл. 16.13).

Таблица 16.13. Сравнительная характеристика варфарина и новых антикоагулянтов

	Варфарин	НОАК
Преимущества	Высокая степень изученности. Низкая стоимость лечения. Возможность применения как при ФП, так и при протезированных клапанах. Легкий лабораторный контроль степени гипокоагуляции. При однократном пропуске дозы гипоко-агуляция сохраняется	Быстрое достижение терапевтического эффекта. Нет необходимости регулярно контролировать коагулограмму. Небольшое количество лекарственных взаимодействий
Недостатки	Необходимость индивидуального подбора дозы. Необходимость регулярного контроля коагулограммы (МНО). Длительное достижение терапевтического эффекта (5-7 дней). Большое количество лекарственных взаимодействий. Возможность влияния диеты на противо-свертывающую активность	Сложнее оценить уровень гипокоагу-ляции. Более высокая стоимость лечения. При пропуске дозы препарата уровень гипокоагуляции может быстро снижаться. Меньшая степень изученности

Таким образом, при подборе антикоагулянта для орального приема следует учитывать следующие факторы:

■ наличие сопутствующей патологии (особенно нарушение функции почек);

■ наличие когнитивных нарушений (возможность соблюдения схемы приема препарата);

■ источник кардиоэмболии (ФП или протезированный клапан);

■ возможность регулярного контроля коагулограммы (МНО);

■ финансовые возможности пациента (стоимость НОАК выше).

NB! При необходимости планового оперативного лечения, инвазивных вмешательств у пациента с риском кардиоэмбо-лии, принимающего антикоагулянты, он должен быть переведен на НМГ, которые отменяются за 12 ч до предполагаемого вмешательства, а затем снова должны быть назначены (с учетом хирургических рисков).

Антиагреганты.

Антиагреганты - группа препаратов, угнетающих процесс агрегации тромбоцитов.

Данный класс препаратов назначают пациентам с атеротромботическим подтипом инсульта.

Ацетилсалициловая кислота - ингибитор ЦОГ-1 и ЦОГ-2. Антиагрегант-ное действие обусловлено уменьшением уровня тромбоксана A_2 в тромбоцитах. Антиагрегантное действие сохраняется в течение 7 сут. Препарат назначается в дозе 75-100 мг/сут. В

случае если пациент с инсультом не подходит для проведения реперфузии (тромболизиса и/или тромбоэкстракции), в 1-е сутки можно назначить нагрузочную дозу 300 мг ацетилсалициловой кислоты. У пациентов после проведенных тромболизиса и/или тромбоэкстракции в 1-е сутки препарат не назначается, у таких больных ацетилсалициловая кислота может быть назначена только после исключения геморрагической трансформации по данным МСКТ головного мозга через 24 ч после реперфузии.

У части пациентов (по разным источникам от 5 до 48%) может выявляться нечувствительность к ацетилсалициловой кислоте, у таких пациентов рекомендуется назначать тест на агрегацию тромбоцитов на фоне приема ацетилсалициловой кислоты. При отсутствии снижения агрегации на фоне приема препарата рекомендуется замена ацетилсалициловой кислоты на клопидогрел.

Клопидогрел - антиагрегант, активный метаболит клопидогрела, ингибиру-ет агрегацию тромбоцитов. Рекомендуемая доза препарата составляет 75 мг/сут. Препарат рекомендуется к применению для вторичной профилактики атеротром-ботического варианта инсульта. Клопи-догрел назначается перед процедурой стентирования брахиоцефальных артерий за 7 дней, а также после процедуры стентирования брахиоцефальных артерий в течение минимум 6 мес.

NB! Следует избегать одновременного применения препарата с омепразолом, в случае необходимости применения ИПП рекомендуется назначать пантопрозол или лансопразол.

Двойная терапия (ацетилсалициловая кислота в дозе 75-100 мг и клопидогрел 75 мг) в соответствии с последними рекомендациями Europen Stroke Organization (ESO) может быть назначена пациентам, перенесшим ТИА, на период 14-21 день с последующим переходом на прием ацетилсалициловой кислоты.

Гипотензивная терапия.

В острейшем периоде инсульта (первые 3 сут) рекомендуется не снижать АД при уровне САД менее 210 мм рт.ст. Исключением являются пациенты с наличием тяжелой ИБС, аневризмы сосудов, у таких пациентов рекомендуется аккуратное снижение АД до максимально допустимых значений.

После того, как острейший период миновал, рекомендуется постепенное снижение АД. Следует избегать резких колебаний АД,

так как это может отрицательно сказаться на уровне неврологического дефицита. Рекомендованный уровень АД будет зависеть от наличия у пациента стенози-рующего поражения брахиоцефальных артерий и наличия СД.

Рекомендуемые уровни систолического АД:

■ нет гемодинамически значимых стенозов магистральных артерий головы, нет СД - 120-140 мм рт.ст.;

■ нет гемодинамически значимых стенозов магистральных артерий головы, есть СД - 110-130 мм рт.ст.;

■ односторонний гемодинамически значимый стеноз (>70%) внутренней сонной артерии - 130-150 мм рт.ст.;

■ билатеральный гемодинамически значимый стеноз (>70%) внутренней сонной артерии - 150-180 мм рт.ст. Гипотензивная терапия проводится стандартными группами гипотензивных препаратов в качестве монотерапии или в комбинациях.

Могут быть использованы следующие группы препаратов:

■ ИАПФ;

■ блокаторы рецепторов ангиотензиновых рецепторов;

■ ББ;

■ диуретики;

■ препараты центрального действия;

■ антагонисты кальция. *Лечение дислипидемии.*

При повышенным уровне ХС рекомендуется назначение диеты с ограничением жиров животного происхождения (жирных сортов мяса, колбасных изделий, сыров, сливок, жирного творога, креветок) и включением в диету источников полиненасыщенных жирных кислот - растительных масел, орехов, рыбы.

Если у пациента, несмотря на назначенную диету, сохраняется повышенный уровень ХС, то ему должно быть назначено медикаментозное лечение.

Группы гиполипидемических препаратов:

■ статины;

■ фибраты;

■ секвестранты желчных кислот;

■ никотинаты;

■ эзетимиб.

Статины наиболее часто назначаются во вторичной профилактике ишемиче-ского инсульта *аторвастатин, права-статин, розувастатин, симвастатин).* Статины по механизму действия являются конкурентными ингибиторами ГМГ-КоА-редуктазы. Противопоказаниями к приему данного класса препаратов являются заболевания печени в активной стадии, ЦП, печеночная недостаточность, злоупотребление алкоголем, беременность, грудное вскармливание. Среди возможных осложнений при лечении статинами следует выделить миопатию и нарушение функции печени. Рекомендуется через 2 нед лечения оценить липидный профиль (ХС, ЛПНП, ЛПВП, ТГ), уровень печеночных трансаминаз, КФК. При назначении лечения следует стремиться к нормализации уровня ХС и липидов низкой плотности, однако следует избегать низких значений, так как, по данным исследований, очень низкие значения ХС могут увеличивать риск геморрагического инсульта.
Фибраты. Фибраты (безафибрат, фено-фибрат, ципрофибрат) эффективны в лечении гипертриглицеридемии. Препарат выбора при уровне ТГ более 10 ммоль/л.

Секвестранты желчных кислот. Сек-вестранты желчных кислот (колестира-мин, колестипол) связывают желчные кислоты и препятствуют их всасыванию, усиливают захват ЛПНП печенью. Противопоказаниями являются механическая обструкция желчевыводящих путей, фе-нилкетонурия, беременность. Эффективны при повышенном уровне ЛПНП.

Никотиновая кислота ингибирует синтез ЛПОНП в печени. Наиболее выраженное действие оказывает на содержание триглицеридов, в меньшей степени на уровень ХС.

Эзетимиб. Данный препарат является селективным ингибитором всасывания ХС. Может быть использован в том случае, если статины противопоказаны, а также в качестве дополнительной терапии

Хирургическое лечение стенозирую-щего атеросклероза брахиоцефальных артерий.

Пациентам с наличием стенозирующего атеросклероза брахиоцефальных артерий может быть проведена каротидная эндар-терэктомия или стентирование брахиоцефальных артерий.

Показаниями для хирургического лечения являются:

■ гемодинамически значимый (>70%) стеноз брахиоцефальных артерий;

■ симптомный (после ТИА или инсульта) стеноз внутренней сонной артерии от 50 до 69% при эмбологенной атеросклеротической бляшке в отделениях с низкой периоперационной летальностью;

■ асимптомный стеноз >60% (при эмболо-генной бляшке).

Решение о предпочтительном методе хирургического лечения стенозирующего атеросклероза брахиоцефальных артерий (каротидная эндартерэктомия или стентирование) принимается консилиумом врачей с учетом особенностей атеросклеротической бляшки, сроков ОНМК и его тяжести, наличия хронических сопутствующих заболеваний и их тяжести, возможностей стационара.

Геморрагический инсульт

Внутримозговая гематома (ВМГ) - это острая, спонтанная нетравматическая экс-травазация крови в паренхиму мозга, которая может прорваться в желудочки мозга или субарахноидальное пространство.

ВМГ встречается в 10-15% случаев инсульта.

Клиническая картина

Характерны быстрое появление очаговой неврологической симптоматики, выраженная общемозговая симптоматика. При прорыве крови в желудочки мозга могут появляться менингеальные знаки, также возможны судорожные припадки.

Диагностика

Ведущую роль занимают методы ней-ровизуализации. КТ является методом выбора диагностики ВМГ. Метод КТ-ангиографии применяется для исключения наличия аневризм артерий головного мозга, артериовенозной мальформации.

Дифференциальная диагностика

Проводится с ишемическим инсультом, объемным образованием головного мозга, энцефалитом.

Прогноз

Прогноз при ВМГ определяется объемом гематомы, уровнем угнетения сознания, возрастом, наличием прорыва крови в желудочки мозга, локализацией гематомы, выраженностью отека головного мозга.

Лечение

Пациенты с геморрагическим инсультом госпитализируются в палату реанимации и интенсивной терапии. Проводятся наблюдение за неврологическим статусом пациента, мониторирование гемодинамических показателей, витальных функций, глотания. При угнетении сознания у пациентов с ВМГ до сопора-комы показана интубация, перевод на искусственную вентиляцию легких. Пациентам с угнетением уровня сознания, признаками внутричерепной гипертензии показана установка датчика внутричерепного давления.

Коррекция артериального давления

В острейшем периоде рекомендуется снижение при повышении уровня среднего АД более 150 мм рт.ст., САД более 200 мм рт.ст., предпочтение отдается внутривенному непрерывному введению гипотензивных препаратов с контролем АД инвазивно или неинвазивно каждые 5 мин. Если среднее АД менее 130 мм рт.ст, а САД менее 180 мм рт.ст., то уровень снижения АД определяется уровнем внутричерепной гипертензии. При отсутствии признаков внутричерепной гипертензии рекомендуется снижение АД с целевым значением среднего АД 110 мм рт.ст. (АД 160/90 мм рт.ст.). По прошествии острого периода геморрагического инсульта рекомендуется придерживаться нормальных значений АД (до 140/90 мм рт.ст.).

Коррекция повышенного внутричерепного давления

Поднять головной конец кровати, манни-тол под контролем осмолярности плазмы, контролируемая седация, аналгезия, при необходимости искусственная вентиляция легких, нейрохирургическое вмешательство (эвакуация гематомы, наружное вен-трикулярное дренирование, декомпрессионная гемикраниэктомия).

Гемостатики. Применение гемостатиков не показало преимуществ в исходах у пациентов с ВМГ. При наличии медикаментозной гипокоагуляции рекомендуется ее лечение. Варфарин-обусловленная гипо-коагуляция требует введения свежезамороженной плазмы до нормализации значений МНО. При гепарин-индуцированной гипокоагуляции может быть использован протамин. В случае клинических признаков продолжающегося кровотечения (отрицательная динамика в неврологическом статусе) показано немедленное проведение повторного КТ головного мозга, повторная консультация нейрохирурга.

Профилактика тромбоза глубоких вен нижних конечностей. Пациенты с ВМГ, находящиеся на постельном режиме, - в группе высокого риска по развитию тромбозов глубоких вен нижних конечностей. Рекомендуется использование компрессионного трикотажа или перемежающейся пневматической компрессии нижних конечностей. Уже после 2-4 сут от момента кровоизлияния пациентам могут быть назначены гепарин под контролем АЧТВ или НМГ (энок-сапарин натрия, дальтепарин натрия, над-ропарин натрия) в профилактической дозе.

Хирургическое лечение внутримозгового кровоизлияния. Все пациенты с ВМГ должны быть консультированы нейрохирургом. Возможность хирургического лечения зависит от локализации гематомы, ее размера, состояния пациента. При наличии показаний проводится эвакуация гематомы. У больных с окклюзионной гидроцефалией проводится наружное вентрикулярное дренирование.

Спонтанное субарахноидальное кровоизлияние

Спонтанное САК - вид геморрагического инсульта, при котором кровь вливается в пространство между мягкой мозговой и паутинной оболочкой головного мозга.

Наиболее частой причиной САК является разрыв аневризмы мозговой артерии.

Клиническая картина

Большинство пациентов жалуются на остро возникшую выраженную ГБ, при этом пациенты часто описывают ее как нестерпимую, самую сильную боль в их жизни. Типично появление общемозговой и менингеальной симптоматики в виде тошноты, рвоты, фото- и фонофобии, ригидности затылочных мышц, положительных симптомов Кернига и Брудзинского. У 50% пациентов с САК возникает угнетение сознания разной степени выраженности. Могут возникать судорожные припадки.

Диагностика

Методом выбора диагностики САК является КТ головного мозга. При отсутствии признаков САК на КТ, но наличии характерной клинической картины рекомендуется люмбальная пункция. КТ-ангиография используется для исключения аневризм, артериовенозных мальфор-маций сосудов мозга.

Дифференциальная диагностика

Проводится с нейроинфекцией, мигренью, КГБ.

Прогноз

Для прогнозирования исходов САК и оценки рисков хирургического вмешательства используется шкала *Hunt-Hess.*

■ I - отсутствие выраженной неврологической симптоматики (легкая ГБ, незначительная оболочечная симптоматика), выживаемость 70%.

■ II - выраженная ГБ и оболочечная симптоматика без очаговых неврологических симптомов, выживаемость 60%.

■ III - поверхностные нарушения сознания (сомнолентность, спутанность) при минимальной очаговой неврологической симптоматике, выживаемость 50%.

■ IV - глубокое оглушение (ступор), умеренная или выраженная очаговая неврологическая симптоматика, выживаемость 20%.

■ V - глубокая кома, децеребрационная симптоматика, выживаемость 10%.

Лечение

Всем пациентам с САК показана консультация нейрохирурга для определения тактики хирургического лечения.

При наличии аневризмы показано ее хирургическое лечение: клипирование или эндоваскулярная эмболизация.

Интенсивная терапия.

В инфузионную терапию САК рекомендуется включать кристаллоиды для поддержания нормоволемии. По результатам проведенных исследований, гиперволемия не улучшает клинические исходы, однако может увеличивать риск отека легких и гемодинамических нарушений.

При развитии судорог их следует купировать. Препаратом первой линии являются бензодиазепины (диазепам, мидазолам). Профилактическое назначение противосудорожных препаратов не рекомендуется. У пациентов в коме можно рекомендовать продленный ЭЭГ-монито-ринг для оценки эффективности лечения и исключения бессудорожного эпистатуса.

Эпистатус - одно из наиболее грозных осложнений САК. При лечении ЭС препаратами первой линии являются бензодиазепины, препаратами второй линии - ПЭП для парентерального введения (вальпроаты, леветирацетам), третей линии - препараты для анестезии пропофол, тиопентал натрия, фенобарбитал), четвертой линией терапии при лечении суперрефрактерного эпистатуса являются анестетики (кетамин), лидока-ин, сульфат магния, а также проведение гипотермии.

Рекомендуется раннее энтеральное питание для профилактики стресс-язв ЖКТ.

Сроки медикаментозной профилактики тромбоза глубоких вен нижних конечностей у пациентов с САК на данный момент не определены. Проводится эластическая компрессия нижних конечностей. Рекомендуется проводить регулярный

ультразвуковой мониторинг проходимости глубоких вен нижних конечностей. Медикаментозная профилактика тромбозов (назначение НМГ) может осуществляться только после идентификации и хирургического лечения источника САК.

Вазоспазм при САК может развиваться на 3-21-е сутки. Вазоспазм можно идентифицировать методом транскраниальной допплерографии, увидеть при прямой ангиографии, КТ-ангиографии.

Нимодипин в таблетированной форме способен улучшить исход лечения у пациентов с ангиоспазмом на фоне САК, однако не влияет на уже развившийся спазм и не предупреждает его развитие. Лечение вазоспазма проводится с учетом скоростных параметров мозгового кровотока. При условии закрытия источника кровотечения, ориентируясь на мозговой кровоток и наличие неврологического дефицита, рекомендуется ступенчатое повышение АД для достижения оптимальной перфузии головного мозга. Применяются методики эндоваскулярной ангиопластики мозговых сосудов.

При наличии гидроцефалии вследствие тампонады кровью ликворовыносящих путей показано наружное вентрикуляр-ное дренирование.

Литература

1. Скворцова В.И. Снижение смертности от острых нарушений мозгового кровообращения в результате реализации комплекса мероприятий по совершенствованию медицинской помощи пациентам с сосудистыми заболеваниями в Российской Федерации / В.И. Скворцова, И.М. Шетова, Е.П. Какорина, Е.Г. Камкин, Е.Л. Бойко, Б.Г. Алекян, Г.Е. Иванова, Н.А. Шамалов, В.Г. Дашьян, В.В. Крылов // Профилактическая медицина. 2018. № 1. С. 4-10.

2. Бояринцев В.В., Каленова И.Е., Ардашев В.Н., Ядчук А.В., Закарян Н.В., Шелеско А.А. Целенаправленная тактика интервенционной терапии ишемического инсульта // Лечение и профилактика. 2017. Т. 23, № 3. С. 5-12.

3. Tobrey M.T. The stroke book / Michel T. Tobrey, Magdy H. Selim. Cambridge: University Press, 2013. 380 p.

4. Hadi Manji Oxford handbook of neurology / Hadi Manji, Saen Connolly, Neil Kitchen, Christian Lambert, Amrish Mehta. Oxford University Press, 2014. 623 p.

Синдром вегетативной дистонии

Вегетативная (вегетососудистая) дистония - диагностическая категория, чрезвычайно часто используемая врачами. Большинство практикующих врачей под термином «вегетативная дистония» понимают психогенно-обусловленные полисистемные вегетативные нарушения. Как правило, вегетативные симптомы являются вторичными, возникающими на фоне психических или соматических заболеваний. Чаще всего вегетативная дисфункция сопровождает психогенные заболевания: психофизиологические реакции на стресс, расстройства адаптации, психосоматические заболевания, посттравматическое стрессорное расстройство, тревожно-депрессивное расстройство, но может сопровождать органические заболевания нервной системы, соматические болезни, физиологические гормональные перестройки и т.д. Значительно реже причиной вегетативных симптомов является непосредственное (первичное) поражение периферической вегетативной (автономной) нервной системы - автономные невропатии.

Взаимоотношения между психическими факторами и вегетативными симптомами двусторонние и достаточно сложные. Для клинициста важно выделение как минимум трех категорий.

■ *Первичное тревожное или смешанное тревожно-депрессивное расстройство, сопровождающееся вегетативной дисфункцией* (соматические симптомы тревоги).

■ Органическое соматическое заболевание, комор-бидное тревожному расстройству *(соматическое неблагополучие выступает в качестве триггера тревоги - нозогенное тревожное расстройство).* В данном случае симптомы вегетативной дисфункции, ассоциированные с тревогой, могут «перекрывать» органические соматические симптомы.

■ Первичные вегетативные нарушения (чаще всего *расстройства ортостатической толерантности),* осложняющиеся вторичными тревожными симптомами.

Термин «вегетативная дистония» не может рассматриваться в качестве нозологического диагноза. Допустимо использовать этот термин при формулировке синдромального диагноза, на этапе уточнения категории психопатологического синдрома, сопряженного с вегетативными нарушениями, или верификации первичных вегетативных нарушений и их причины.

Психовегетативный синдром

Диагностика психогенно-обусловленных вегетативных симптомов

Большинство больных, имеющих психогенно-обусловленную вегетативную дисфункцию, предъявляют исключительно соматические жалобы. Приблизительно треть больных, наряду с массивными соматическими жалобами, активно сообщают о симптомах психического неблагополучия (чувство беспокойства, подавленность, раздражительность, плаксивость). Обычно эти симптомы больные склонны трактовать как вторичные по отношению к «тяжелому» соматическому недугу (реакция на заболевание). Поскольку вегетативная дисфункция часто имитирует органную патологию, на первом этапе диагностики необходимо провести тщательное соматическое обследование пациента. В то же время при обследовании этой категории больных целесообразно избегать малоинформативных, многочисленных исследований, поскольку как проводимые исследования, так и неизбежные инструментальные находки могут поддерживать искаженные представления пациента о своем заболевании.

Собственно вегетативные симптомы у этой категории больных характеризуются полисистемностью. Однако конкретный пациент активно может акцентировать внимание врача на наиболее значимых жалобах, например в кардиоваскуляр-ной системе, и игнорировать при этом симптомы со стороны других систем, исходя из собственных или культураль-ных представлений о значимости того или иного органа в организме. Поэтому практическому врачу необходимы знания типичных симптомов для активного выявления вегетативной дисфункции в различных системах. Наиболее узнаваемыми являются симптомы, связанные с активацией симпатического отдела вегетативной нервной системы. Вегетативная дисфункция чаще всего наблюдается в кардиоваскулярной системе: тахикардия, экстрасистолия, неприятные ощущения в груди, кардиалгия, артериальная гипер- и гипотония, дистальный акроцианоз, волны жара и холода. Расстройства в респираторной системе могут быть представлены отдельными симптомами (затрудненное дыхание, ком в горле) или представлять собой яркий респираторный дисфункциональный синдром. Этот синдром включает: различные дыхательные нарушения (ощущение нехватки воздуха, одышка, чувство удушья, ощущение потери автоматизма дыхания, ощущение кома в горле, сухость во рту, аэрофагия и др.) и/или респираторные эквиваленты (вдохи, кашель, зевота); мышечно-тонические и моторные расстройства (болезненное напряжение мышц, мышечные спазмы, судорожные мышечно-тонические феномены); парестезии (чувство онемения, покалывания, ползания мурашек, зуд, жжение) конечностей и/или носогубного треугольника. У некоторых больных возникают связанные с

гипервентиляцией феномены измененного сознания (липотимии, чувство «пустоты» в голове, головокружение, неясность зрения, «туман», «сетка» перед глазами, снижение слуха, шум в ушах). Гастроинтестинальные вегетативные расстройства представлены такими неспецифическими симптомами, как тошнота, рвота, отрыжка, метеоризм, урчание, запоры, поносы, абдоминальные боли.

Наличие у пациента комбинации симптомов церебральной гипоперфузии (головокружение, ощущение «легкости в голове», затуманивание зрения, общая слабость, предобморочное состояние) с симптомами симпатической активации (тахикардия, тошнота, дрожь) требует прицельной диагностики ортостатической интолерантности (первичных вегетативных расстройств). Дополнительным аргументом в пользу первичной вегетативной дисфункции является усиление жалоб в вертикальном положении и в период дополнительного ортостатического стресса (менструальный цикл, относительная дегидратация). Как правило, пациенты активно не связывают усиление симптомов с ортостатической нагрузкой. Поэтому необходимо целенаправленно расспрашивать больного.

Важным диагностическим маркером психовегетативного синдрома является зависимость интенсивности вегетативной дисфункции от динамики актуальной психогенной ситуации. Например, появление или усугубление интенсивности жалоб пациентов связано с конфликтной ситуацией или стрессовым событием. Закономерным для вегетативной дисфункции является замена одних симптомов на другие. «Подвижность» симптомов - одна из характернейших черт вегетативной дистонии. В то же время появление нового, «непонятного» для больного симптома является для него дополнительным стрессом и может привести к утяжелению заболевания. Фиксация на симптомах и их изменчивости усугубляет тревожность пациента, способствуя хроническому течению заболевания.

Вегетативные симптомы сопряжены с нарушениями сна (трудности засыпания, чуткий поверхностный сон, ночные пробуждения), астеническим симптомо-комплексом, раздражительностью по отношению к привычным жизненным событиям, нейроэндокринными нарушениями. Выявление характерного синдромального окружения вегетативных жалоб помогает в диагностике психовегетативного синдрома (табл. 16.14).

Таблица 16.14. Ключевые характеристики вегетативных симптомов

Поливалентность и полисистемность симптомов. Подвижность симптомов (замена одних симптомов на другие). Связь интенсивности симптомов с актуальной психогенной ситуацией. Характерное синдромальное окружение (инсомния, астенические симптомы, нейроэндокринные нарушения, раздражительность, беспокойство о состоянии собственного здоровья)

Диагностика психических нарушений, связанных с вегетативными симптомами

Психические нарушения облигатно сопровождают вегетативную дисфункцию. Однако тип психического расстройства и степень его выраженности широко варьируют у различных больных. Психические симптомы часто скрываются за «фасадом» массивной вегетативной дисфункции, игнорируются больным и окружающими его лицами. Умение врача «увидеть» у пациента, помимо вегетативной дисфункции, психопатологические симптомы является решающим для правильной диагностики заболевания и адекватного лечения. Чаще всего вегетативная дисфункция сопряжена с эмоционально-аффективными расстройствами: тревога, депрессия, смешанное тревожно-депрессивное расстройство, фобии, истерия, ипохондрия. Лидером среди психопатологических синдромов, ассоциированных с вегетативной дисфункцией, является тревога. В индустриальных странах в последние десятилетия наблюдается стремительный рост тревожных заболеваний. Наряду с ростом заболеваемости неуклонно растут прямые и непрямые затраты, обусловленные этой категорией заболеваний.

Для всех тревожных патологических состояний характерны как общие тревожные симптомы, так и специфические. Вегетативные симптомы являются неспецифическими и облигатно наблюдаются при любом типе тревоги. Специфические симптомы тревоги, касающиеся типа формирования и течения тревоги, определяют конкретный тип тревожного расстройства (табл. 16.15). Поскольку тревожные расстройства отличаются друг от друга в первую очередь факторами, вызывающими тревогу, и эволюцией симптомов во времени, то ситуационные факторы и когнитивное содержание тревоги должны быть аккуратно оценены клиницистом.

Генерализованное тревожное расстройство (ГТР). ГТР обычно возникает в молодом возрасте (наиболее типичное начало между подростковым возрастом и третьим десятилетием жизни), течет годами с выраженной флуктуацией

симптомов. Женщины заболевают ГТР в 2 раза и более чаще, чем мужчины. Основным проявлением заболевания является чрезмерная тревога или беспокойство по поводу обыденных событий. Кроме того, неограниченно могут быть представлены неспецифические симптомы тревоги: вегетативные (головокружение, тахикардия, эпигастральный дискомфорт, сухость во рту, потливость и др.); мрачные предчувствия (беспокойство о будущем, предчувствие «конца», трудности концентрации); моторное напряжение (двигательное беспокойство, суетливость, невозможность расслабиться, ГБ напряжения, озноб). Содержание тревожных опасений обычно касается темы собственного здоровья и здоровья близких. При этом больные стремятся установить для себя и семьи особые правила поведения, чтобы свести риски нарушения здоровья к минимуму. Любые отклонения от привычного жизненного стереотипа вызывают усиление тревожных опасений. Повышенное внимание к своему здоровью постепенно формирует ипохондрический стиль жизни. Тема здоровья становится излюбленной для пациента и его окружения. В то же время пациент не рассматривает свою тревожность как проявление нездоровья. Поводом для обращения к врачу становятся соматические (вегетативные) симптомы тревоги.

Таблица 16.15. Специфические симптомы тревоги

Тип расстройства	Диагностические критерии
ГТР	Неконтролируемая тревога, которая формируется вне зависимости от конкретного жизненного события
Паническое расстройство	Повторяющиеся панические приступы (вегетативные кризы)
Фобии	Тревога связана с определенными ситуациями (ситуационная тревога, возникающая в ответ на предъявление известного раздражителя), сопровождающаяся реакцией избегания
Расстройство адаптации	Чрезмерная болезненная реакция на какое-либо жизненное событие

Для ГТР важно, что тревога формируется и развивается вне зависимости от конкретного жизненного события (нерациональная тревога). ГТР относится к хроническим тревожным расстройствам с высокой вероятностью возвращения симптомов в будущем. Начало заболевания постепенное, симптомы значительно варьируют по выраженности, могут исчезать, затем появляются вновь. Но с течением времени проявляется отчетливая тенденция к утяжелению симптомов. У многих пациентов нарушается социальная активность, страдает профессиональная деятельность. Без лечения полное восстановление наблюдается крайне редко. ГТР имеет очень высокую коморбид-ность с другими заболеваниями. Доля изолированного ГТР составляет менее трети случаев. Чаще всего имеется связь с депрессией, дистимией, соматоформным болевым расстройством, злоупотреблением субстанций, индуцирующих тревогу. ГТР может сопровождать соматическое заболевание. Среди соматических заболеваний наиболее часто с генерализованной тревогой сочетаются болезни сердца, гастроинтестинальные заболевания и хронические болевые синдромы. Присоединение ГТР к соматическому заболеванию

значительно ухудшает прогноз основного заболевания, увеличивает расходы на ведение больного.

Паническое расстройство - крайне распространенное, склонное к хронизации заболевание, манифестирующее в молодом, социально активном возрасте. Основным проявлением панического расстройства являются повторяющиеся пароксизмы тревоги (панические атаки). Паническая атака представляет собой необъяснимый мучительный для больного приступ страха или тревоги в сочетании с различными вегетативными (соматическими) симптомами. В отечественной литературе долгое время использовался термин «вегетативный криз», отражающий представления о первичности дисфункции вегетативной нервной системы.

Диагностика панической атаки основывается на определенных клинических критериях. Паническая атака характеризуется пароксизмальным страхом (часто сопровождающимся чувством неминуемой гибели), или тревогой, и/или ощущением внутреннего напряжения в сочетании с 4 панико-ассоциированными симптомами или более (табл. 16.16).

Таблица 16.16. Список панико-ассоциированных симптомов

1. Пульсация, сильное сердцебиение, учащенный пульс.
2. Потливость.
3. Озноб, тремор, ощущение внутренней дрожи.
4. Ощущение нехватки воздуха, одышка.
5. Затруднение дыхания, удушье.
6. Боль или дискомфорт в левой половине грудной клетки.
7. Тошнота или абдоминальный дискомфорт.
8. Ощущение головокружения, неустойчивость, легкость в голове или предобморочное состояние.
9. Ощущение дереализации, деперсонализации.
10. Страх сойти с ума или совершить неконтролируемый поступок.
11. Страх смерти.
12. Ощущение онемения или покалывания (парестезии) в конечностях.
13. Ощущение прохождения по телу волн жара или холода

Панико-ассоциированные симптомы развиваются внезапно и достигают своего пика в течение 10 мин. Послеприступный период характеризуется общей слабостью, разбитостью.

Паническое расстройство имеет особый стереотип становления и развития симптоматики. Первые атаки оставляют неизгладимый след в памяти больного, что ведет к появлению синдрома тревоги «ожидания» приступа, который, в свою очередь, закрепляет повторяемость атак. Трактовка пациентом панической атаки как проявления какого-либо соматического заболевания приводит к частым посещениям врача, консультациям у специалистов различного профиля, неоправданным диагностическим исследованиям и создает у пациента впечатление о сложности и уникальности его заболевания. Неверные представления пациента о сути заболевания ведут к появлению ипохондрических симптомов, способствующих утяжелению течения болезни.

Расстройство адаптации. Стресс является составной частью жизни каждого человека, и без него нельзя обойтись, так

же, как без еды и питья. Весьма важно и его стимулирующее, созидательное, формирующее влияние в сложных процессах работы и обучения. Однако в случае, если стрессовые воздействия превышают приспособительные возможности человека, может возникнуть ухудшение самочувствия. У лиц с низкой стрессоустойчивостью в ответ на стрессовое событие, не выходящее за рамки обычного или повседневного стресса, развиваются болезненные симптомы - расстройство адаптации (табл. 16.17). Заболевание развивается в течение 3 мес после воздействия психосоциального стрессора или множественных стрессов. В качестве стрессора могут выступать также медицинские факторы, например, патологические находки при обследовании, впервые диагностированное заболевание с негативным прогнозом, рецидив соматического заболевания и т.д. Клинические проявления адаптивного расстройства крайне вариабельны, но вегетативные симптомы присутствуют облигатно. Именно вегетативные симптомы заставляют пациента искать помощи у врача.

Чаще всего дезадаптация характеризуется тревожным настроением, ощущением неспособности справиться с ситуацией и даже снижением способности функционировать в повседневной жизни (табл. 16.18). Тревожность проявляется диффузным, крайне неприятным, часто неопределенным ощущением опасения чего-то, ощущением угрозы, чувством напряжения, повышенной раздражительностью, плаксивостью. В то же время тревога у этой категории пациентов может проявляться конкретными страхами, в первую очередь опасениями по поводу собственного здоровья. Пациенты испытывают страх перед возможным развитием инсульта, инфаркта, онкологического процесса и другими тяжелыми заболеваниями. Эта категория пациентов характеризуется частым посещением врача, проведением многочисленных повторных инструментальных исследований, тщательным изучением медицинской литературы.

Последствием болезненных симптомов является социальная дезадаптация. Больные начинают плохо справляться с привычной профессиональной деятельностью, их преследуют профессиональные неудачи, в результате чего они предпочитают избегать профессиональной ответственности, отказываться от возможности профессионального роста. Треть пациентов полностью прекращают профессиональную деятельность. Коммуникативные нарушения затрудняют обычную социальную активность, приводят к конфликтам в личной жизни.

Таблица 16.17. Диагностические критерии расстройств адаптации

Реакция на явный психосоциальный стресс, которая появляется в течение 3 мес после начала воздействия стресса.
На дезадаптивный характер реакции указывают:
симптомы, выходящие за рамки нормы и ожидаемых реакций на стресс; расстройства в профессиональной деятельности, обычной социальной жизни или во взаимоотношениях с другими лицами.
Расстройство не является реакцией на чрезвычайный стресс или обострением ранее существовавшего психического заболевания.
Реакция дезадаптации длится не более 6 мес. Если симптомы сохраняются более 6 мес, диагноз расстройства адаптации пересматривается

Таблица 16.18. Дезадаптация с тревожным настроением

Чувство беспокойства, нервозности.
Неопределенное ощущение опасения чего-то, ощущение угрозы.
Опасения по поводу собственного здоровья.
Чувство напряжения.
Плаксивость.

Раздражительность. Возбуждение - неусидчивость, кусание губ, непроизвольные движения руками. Нетерпеливость. Тревожные мысли, снижение концентрации внимания. Нарушения сна, ночные кошмары. Быстрая утомляемость

Тревожное расстройство, ассоциированное с текущим соматическим заболеванием. Тревожное расстройство у пациентов с коморбидным соматическим заболеванием может проявляться различными симптомами, которые описаны при первичной патологической тревоге. Тревога особенно часто ассоциирована со следующими хроническими заболеваниями: гипертоническая болезнь, ИБС, хронические бронхолегочные заболевания, ЯБ, эпилепсия, инсульт, хронические болевые синдромы, мигрень. Необходимость дифференцировать многие соматические симптомы тревоги от симптомов соматического заболевания в некоторых случаях становится значительной проблемой. Тревожные симптомы могут быть ошибочно расценены как признаки основного заболевания, что часто влечет за собой необоснованную терапию.

Клиническая манифестация тревожных симптомов часто не удовлетворяет критериям очерченного тревожного расстройства и представляет собой рекуррентную группу симптомов с меньшей длительностью и выраженностью, чем это требуется для синдромальной классификации. Эти субсиндромально выраженные тревожные нарушения наиболее трудны для диагностики, часто остаются нелечеными, при этом оказывая крайне негативное влияние на качество жизни пациента и окружающих его лиц. Часто субсиндромальное тревожное расстройство является фактором риска развития тяжелой депрессии. Коморбидное тревожное расстройство независимо от степени выраженности оказывает существенное негативное влияние на течение основного заболевания. Например, тревога может привести к учащению эпилептических припадков или срыву лекарственной ремиссии, удлинить период реабилитации у пациентов, перенесших инсульт. Мягкие тревожные расстройства соответствуют синдромальным по продолжительности, но включают меньшее количество (от 2 до 4) тревожных симптомов или более четырех симптомов, незначительная выраженность (тяжесть) которых не удовлетворяет полностью диагностическим критериям. Изучение качества жизни у пациентов, страдающих субсиндромаль-ной или мягкой тревогой, показало, что по параметрам профессиональной и социальной активности снижение качества жизни у них сопоставимо с пациентами, имеющими развернутое тревожное расстройство, и значительно хуже, чем у лиц, имеющих хроническое заболевание, не осложненное психопатологическими синдромами.

Лечение вегетативной дисфункции, ассоциированной с первичным или нозоген-ным тревожным расстройством.

Несмотря на облигатность вегетативной дисфункции и часто маскированный характер эмоциональных расстройств, именно тревога является основной мишенью терапии. Терапевтическую стратегию необходимо выстраивать в зависимости от длительности расстройства и степени его выраженности. Если болезненные симптомы существуют непродолжительное время (до двух месяцев) и незначительно нарушают функционирование пациента, то могут использоваться как лекарственные, так и нелекарственные методы. Нелекарственная терапия - это прежде всего возможность выражения пациентом своих страхов в обстановке психологической поддержки, которую может оказать врач. Конечно, профессиональная помощь психолога может активизировать способы адаптации, характерные для больного. В любом случае беседа пациента с врачом должна содержать элементы рациональной психотерапии и «психообразования» пациента, включая информацию об этиологии вегетативных нарушений и влиянии психологических переживаний на различные функции организма. Клиницисту необходимо аргументированно убедить больного в

отсутствии у него соматического заболевания, аккуратно провести коррекцию неправильного представления больного о своем заболевании. Кроме того, должна быть дана исчерпывающая информация о существующих эффективных методах лечения и благоприятном прогнозе заболевания. В результате поднимается моральный тонус больного, его вера в себя, пациент учится переключаться с себя, своих ощущений на окружающий мир. В процессе лечения пациент должен иметь постоянный контакт с врачом и обсуждать любые непонятные для него симптомы болезни.

Лекарственные препараты, успешно используемые для лечения тревоги, воздействуют на различные нейротрансмиттеры, в частности на серотонин, норадреналин, ГАМК. Спектр противотревожных препаратов чрезвычайно широк: транквилизаторы (бензодиазепиновые и небензодиазе-пиновые), АГП, $\alpha_2\delta$-лиганды (прегабалин), малые нейролептики, седативные растительные сборы и, наконец, антидепрессанты (табл. 16.19).
Решение о том, какое лечение назначить, зависит от длительности заболевания, интенсивности вегетативной дисфункции, уровня нарушения профессионального и социального функционирования, наличия социальной поддержки (семья, друзья, профессиональная востребованность и др.) (табл. 16.20).

В настоящее время СИОЗС большинством исследователей и врачей-практиков признаны препаратами первой очереди выбора для лечения хронических тревожных расстройств. Это положение базируется на несомненной антитревожной эффективности и хорошей переносимости препаратов этой группы. Кроме того, при длительном применении СИ-ОЗС не утрачивают своей эффективности. У большинства людей побочные эффекты СИОЗС выражены незначительно, обычно проявляются в период первой недели лечения, а затем исчезают. Иногда побочные эффекты можно нивелировать коррекцией дозы или изменением времени приема лекарства. У некоторых пациентов СИОЗС вызывают раннее (в первые дни лечения) усиление тревоги, возбуждения и раздражительности. Дополнительное назначение небензодиазепиновых анкси-олитиков помогает избежать негативных симптомов первых дней лечения. На фоне приема дополнительной терапии больной успокаивается, легче соглашается с необходимостью ждать развития антитревожного эффекта СИОЗС, лучше соблюдает терапевтический режим (улучшается комплаенс). Регулярный прием лекарства обусловливает наилучшие результаты СИОЗС. Обычно тревожные симптомы начинают купироваться спустя одну или две недели от начала приема лекарства, после чего антитревожный эффект препарата нарастает градуированно.

Таблица 16.19. Спектр противотревожных препаратов

Химическая группа	Наименование
Класс *анксиолитики* (транквилизаторы). Производные бензодиазепина (GABA-A receptor agonists). Небензодиазепиновые	Диазепам, хлордиазепоксид, клоназепам, нитразепам, лоразепам, бромдигидрохлорфенилбензодиазепин, тофизопам. Буспирон, мепробамат, тетраметилтетраазаби-циклооктандион, аминофенилмасляная кислота, гидроксизин, этифоксин
Препараты различных классов с выраженным анксиолитическим эффектом. Антигистаминные. Антидепрессанты СИОЗС. «Малые» нейролептики α2δ-лиганды	Гидроксизин. Флуоксетин, пароксетин, сертралин, флувокса-мин, циталопрам, эсциталопрам. Тиоридазин, сульпирид, алимемазин. Прегабалин
Седативные препараты растительного происхождения. Монопрепараты. Комбинированные препараты	Валерианы лекарственной корневища с корнями, пион лекарственный, пустырника трава, экстракт пассифлоры

	Ново-пассит♠, валерианы лекарственной корневищ с корнями экстракт + мелиссы лекарственной листьев экстракт + мяты перечной листьев экстракт, гербион, Дормиплант♠

Бензодиазепиновые транквилизаторы в основном используются для купирования острых симптомов тревоги и не должны применяться более 4 нед из-за угрозы формирования синдрома зависимости. Достаточно быстрое достижение проти-вотревожного, в первую очередь седативного эффекта, отсутствие очевидных неблагоприятных влияний на функциональные системы организма оправдывают известные ожидания врачей и пациентов по меньшей мере в начале лечения. Психоторопные свойства анксиолитиков реализуются через ГАМК-эргическую нейротрансмиттерную систему. Благодаря морфологической однородности ГАМК-эргических нейронов в разных отделах ЦНС, транквилизаторы могут влиять на значительную часть функциональных образований головного мозга, что, в свою очередь, обусловливает широту спектра их эффектов, в том числе неблагоприятных. Поэтому применению бензодиазепинов сопутствует целый ряд проблем, связанных с особенностями их фармакологического действия. К основным из них относятся: гиперседация, миорелаксация, «поведенческая токсичность», «парадоксальные реакции» (усиление ажитации); психическая и физическая зависимость.

Таблица 16.20. Терапевтическая тактика в соответствии с тяжестью заболевания

Тяжесть заболевания	Терапия
Легкое или субсиндромальное тревожное расстройство (вегетативные симптомы беспокоят не каждый день, на протяжении менее 6 нед, самостоятельно исчезают при отвлечении; профессиональное и социальное функционирование не страдают)	Аутотренинг Использование методик управления стрессом. Медитация, использование религиозных техник. Седативные препараты растительного происхождения или небензодиазепиновые анксио-литики
Тревожное расстройство средней степени выраженности (вегетативные симптомы присутствуют постоянно или большинство дней в неделю на протяжении нескольких месяцев; или возникают панические атаки с частотой 4 или более в месяц; профессиональное и социальное функционирование нарушено, но пациент сохраняет социальную активность)	СИОЗС в монотерапии или в комбинации с небензодиазепиновым анксиолитиком. Психотерапия
Тяжелое тревожное расстройство [вегетативные симптомы присутствуют постоянно на протяжении нескольких месяцев (6 и более); или возникают панические атаки с частотой 10 или более в месяц; отчетливые тревожные симптомы; социальная дезадаптация вплоть до потери работы]	Комбинация фармакотерапии и психотерапии (одновременно или последовательно) или полифармакотерапия: СИОЗС + бензодиазепины; СИОЗС + «малые» нейролептики

Первичные вегетативные нарушения

Среди первичных вегетативных нарушений психовегетативный синдром наиболее часто имитируют расстройства ортостатической толерантности. Синдром ортостатической интолерантности включает три клинические единицы:

- синдром постуральной тахикардии (СПОТ);
- пролапс МК с вегетативной недостаточностью;
- идиопатическую гиповолемию.

Эти состояния имеют схожую клиническую картину и близкие терапевтические подходы. Наиболее патогенетически изучен СПОТ, поэтому в основном синдром ортостатической интолерантности описывают на модели этого синдрома. Несмотря на значительное количество больных, синдром ортостатической интолерантности

остается наименее изученным и понятным среди всех вегетативных нарушений. Заболевают преимущественно молодые люди в возрасте от 15 до 45 лет, пик заболеваемости приходится на возраст около 35 лет, женщины страдают гораздо чаще, чем мужчины (соотношение женщины/ мужчины составляет 5-4:1). Как правило, в результате заболевания нарушается работоспособность и даже социальная адаптация. Многие больные наблюдаются с диагнозом «тревожное расстройство» или «психовегетативный синдром». В настоящее время существуют убедительные доказательства того, что синдром ортостатической интолерантности в основе своей имеет нарушения вегетативного обеспечения перехода в вертикальное положение, а не первичную тревогу, с которой у него много общих симптомов.
В норме обеспечивают вертикальное положение рефлексы, которые регулируются вегетативной нервной системой и направлены на то, чтобы компенсировать воздействие гравитации на распределение крови. В основе синдрома ортостатической интолерантности лежит неполноценность рефлекторного ответа на изменившееся положение тела в пространстве (вертикальное положение). Нормальный адаптивный ответ на изменение положения тела (переход в вертикальное положение) продолжается приблизительно 60 с. Во время этого процесса сердцебиение учащается на 10-15 в минуту, ДАД повышается на 10 мм рт.ст., очень незначительно меняется САД. У больных, страдающих ортостатической интолерантностью, во время стояния чрезмерно усиливается сердцебиение, в результате сердечно-сосудистая система работает в усиленном режиме для поддержания АД и перфузии мозга. Вертикальное положение тела также обеспечивается нейрогуморальным ответом, включающим изменение содержания вазопрессина, ренина, ангиотензи-на и альдостерона, гормонов, вовлеченных в регуляцию АД. Кроме того, артериальные барорецепторы, в частности, находящиеся в каротидном синусе, играют важную роль в регуляции АД и в рефлекторном ответе на изменившееся положение тела. Барорецепторы ЛП чувствительны к изменениям венозного давления. Падение венозного давления - триггер компенсаторного ответа на повышение АД. Любые нарушения вышеописанных процессов или их координации могут вызывать неадекватный ответ на переход в вертикальное положение, что клинически проявляется определенным набором симптомов, включая синкопе. Наиболее отличительный симптом СПОТ - утрированное повышение ЧСС в ответ на постуральные изменения. В отличие от больных с классической вегетативной недостаточностью, у пациентов с СПОТ давление не падает, а сердцебиение заметно повышается во время стояния.

Этиология

СПОТ - группа различных заболеваний, проявляющихся похожей клинической манифестацией. СПОТ подразделяются на первичные, идиопатические и вторичные, ассоциированные с известными заболеваниями формы.

В основе большинства первичных форм СПОТ лежит парциальная автономная невропатия, при которой негрубо поражаются симпатические волокна сосудов нижних конечностей, в то время как кардиальная симпатическая иннервация остается интактной. Это приводит к неполноценной вазоконстрикции и чрезмерному депонированию крови в нижних конечностях во время ортостатического стресса, что становится триггером выраженной рефлекторной тахикардии. Выделяют иммунообусловленную форму парциальной автономной невропатии, для которой характерно внезапное, острое начало заболевания, обычно манифестирующее после респираторной инфекции (предположительно вирусной природы), беременности, иммунизации, оперативного вмешательства или травмы. У пациентов с поствирусной автономной невропатией в плазме могут определяться АТ к α_3-ацетилхолиновым рецепторам периферических вегетативных ганглиев.

Другой причиной частичной автономной невропатии (иногда используется термин «невропатия роста») являются пубертатные изменения организма. Начало заболевания в подростковом возрасте (около 14 лет), часто после периода бурного роста. Симптомы заболевания прогрессивно утяжеляются и достигают своего пика приблизительно к 16 годам. У девушек СПОТ может быть ассоциирован с железодефицитом. В дальнейшем интенсивность симптомов ортостатической интолерантности, включая ГБ, постепенно снижается, и к возрасту 19-24 лет у 80% пациентов клинические симптомы регрессируют. Этиология этой формы до конца не ясна, предположительно эта форма СПОТ отражает транзиторный вегетативный дисбаланс в период бурного роста подростка.
Важнейшей причиной вторичного СПОТ является соединительнотканная недостаточность (синдром гипермобильности суставов). Это группа различных генетически обусловленных синдромов, для которых характерны гипермобильность суставов, мягкая бархатистая растяжимая кожа, ломкость сосудов со склонностью к образованию синяков, преждевременное развитие варикоза вен, диффузные мышечные и суставные боли, ортостатический акроцианоз. Ортостатическая интолерантность развивается у этих пациентов из-за патологической эластичности соединительных волокон в мышечном слое сосудов, в результате чего повышается растяжимость сосудов в ответ на повышение гидростатического давления во время ортостатического стресса. Это приводит к чрезмерному депонированию крови в периферических венах и развитию компенсаторной тахикардии. Недавние исследования показали, что свыше 70% пациентов с синдромом гипермобильности суставов имеют ортостатическую интолерантность различной степени выраженности. В то же время подростки с пубертатной формой СПОТ часто имеют признаки синдрома гипермобильности суставов.

Клиническая картина

Больные, как правило, предъявляют множество жалоб, чаще всего на головокружение, ощущение «пустоты в голове», затуманивание зрения, слабость во время стояния. Может беспокоить ощущение пульсации, дискомфорта в груди, дрожь, короткое отрывистое дыхание, ГБ, нервозность, неустойчивое настроение, мигренозные ГБ. У некоторых больных возникают гастроинтестинальные симптомы, такие как тошнота, спазмы в животе, вздутие живота, запор или диарея. У отдельных пациентов отмечают признаки венозного застоя: акроцианоз, отеки во время стояния. Патогенез симптомов в значительной степени остается непонятным. Успешное купирование тахикардии не всегда приводит к разрешению всех проявлений заболевания. Тяжесть симптомов крайне вариабельна: у некоторых больных бывают незначительные симптомы, часто только в период дополнительного ортостатического стресса (менструальный цикл, относительная дегидратация); у других развивается тяжелая симптоматика, нарушающая обычное функционирование.
Из-за неопределенности клинической симптоматики у многих больных с СПОТ диагностируют панические, тревожные, соматизированные расстройства, предменструальный синдром. Указание на зависимость предъявляемых жалоб от постуральных изменений у таких больных должно заставлять клиницистов активно выявлять у этой категории больных СПОТ.

Диагностика

Тщательное соматическое обследование имеет решающее значение. АД и ЧСС необходимо измерять в положении лежа, сидя, сразу после принятия вертикального положения и через 2-, 5- и 10-минутные интервалы. Характерная находка у больных с СПОТ-чрезмерное учащение сердцебиения при тестировании на поворотном столе или при стоянии. Диагностическими критериями считают повышение ЧСС более чем на 30 в минуту или достижение ЧСС более 120 в минуту в первые 10 мин вертикального положения на поворотном столе. Ортостатической гипотензии при

этом не возникает. При подозрении на ги-перадренергическую форму СПОТ оценивается уровень катехоламинов в позиции лежа и в вертикальном положении. Диагностическим критерием служит повысившееся в покое более 600 мкг/л содержание норадреналина в венозной плазме.

СПОТ следует отличать от синдрома синусовой тахикардии. Последний характеризуется увеличением ЧСС, не зависящим от постуральных изменений. Проведение дифференциальной диагностики важно и с точки зрения лечения. Поскольку абляция синусового узла может привести к значительному ухудшению течения дизавтономной формы СПОТ.

Лечение

Необходимо исключать провоцирующие факторы, в частности дегидратацию, длительную иммобилизацию. У женщин в период менструации нельзя использовать препараты, усиливающие кровотечение, в том числе ибупрофен, ацетилсалициловую кислоту. Всем пациентам со СПОТ полезна аэробная физическая активность (как минимум 20-30 мин 3 раза в неделю). Специфическая фармакотерапия зависит от субтипа СПОТ. Большинство пациентов (около 90%) позитивно отвечают на комплексное лечение.

СПОТ, вызванный парциальной автономной невропатией, хорошо откликается на увеличение объема и повышение васкулярной резистентности. Чаще всего с этой целью используется флудрокортизон в суточной дозе 0,1-0,2 мг - ГК с минералокортикоидными свойствами, способствующий задержке жидкости, а также сенситизации периферических α-адренорецепторов. Другим подходом к лечению этой формы СПОТ является назначение вазоконстрикторов - агонистов адренорецепторов. Позитивный эффект на ЧСС мидодрина верифицирован во время тестирования на поворотном столе и подтвержден в клинической практике. Мидодрин применяется в стартовой дозе 2,5-5 мг 3 р/день с последующим увеличением дозы до 15-20 мг 4 р/день, если необходимо. Поскольку у многих пациентов в утренний период времени симптомы заболевания наиболее выражены, то первую дневную дозу рекомендуется применять за 15 мин до вставания с постели. Также возможно использование дополнительной дозы 5 мг в случае неожиданного усиления симптомов в течение дня. При сохранении симптоматики рекомендуется включать в схему лечения антидепрессанты - ингибиторы обратного захвата серотонина.

Некоторые пациенты хорошо реагируют на маленькие дозы ББ (например, мето-пролол 25 мг 1 или 2 р/день или пропра-нолол 10 мг с постепенным повышением до 30 мг 3 или 4 р/день), но у большинства пациентов ББ ухудшают самочувствие.

Эпилепсия

В 1997 г. глобальная кампания «Эпилепсия - из тени», объявленная Всемирной организаций здравоохранения (ВОЗ), Международной противоэпилептической лигой и Бюро по эпилепсии, привлекла внимание мирового сообщества к проблеме эпилепсии и привела к бурному росту в эпилептологии. Это позволило создать новые эффективные ПЭП, совершенствовать методы диагностики при эпилепсии (генетическая идентификация, МРТ с высоким разрешением, видео-ЭЭГ-мониторинг), пересмотреть принципы лечения и доступности хирургии эпилепсии; повысить внимание к качеству жизни пациентов.

В соответствии с определением 2014 г. эпилепсия - расстройство головного мозга, характеризующееся стойкой предрасположенностью к эпилептическим приступам. На практике под этим понимают наличие двух неспровоцированных эпилептических приступов с интервалом более 24 ч. Международная лига по борьбе с эпилепсией

(ILAE - International League Against Epilepsy) приняла рекомендации рабочей группы, меняющие практическое определение эпилепсии у пациентов без двух неспровоцированных приступов. Было предложено считать эпилепсией заболевание головного мозга, отвечающее следующим критериям:

1) не менее двух неспровоцированных (или рефлекторных) эпилептических приступов с интервалом более 24 ч;

2) один неспровоцированный (или рефлекторный) приступ и вероятность повторения приступов, близкая к общему риску рецидива (≥60%) после двух спонтанных приступов, в последующие 10 лет;

3) диагноз эпилептического синдрома. Дефиниция эпилептического приступа не претерпела изменений. Под эпилептическим приступом понимают преходящие клинические проявления патологической избыточной или синхронной нейронной активности головного мозга. При возникновении эпилептического приступа возникает вопрос: «Является ли он проявлением эпилепсии или другой патологии ЦНС?»

Необходимо разделять: ■ спровоцированный приступ - «реактивный», «ситуационно-обусловленный», «острый симптоматический» приступ. Это клиническое событие, случившееся в результате структурного нарушения, экзогенной интоксикации, метаболических, инфекционных или воспалительных процессов. Как правило, может возникать в течение 1-й недели острого периода ин-

сульта, травматического поражения головного мозга и аноксической энцефалопатии, острой фазы при инфекциях и воспалительных заболеваний ЦНС, в течение 24 ч при метаболических нарушениях, в течение 7-48 ч от последнего приема алкоголя и отмены алкоголя; ■ неспровоцированный эпилептический приступ - это клиническое событие, случившееся при отсутствии потенциально возможных причин или вне интервала, указанного для возникновения спровоцированного приступа, то есть - это приступ, связанный с воздействием какого-либо преходящего фактора на нормальный головной мозг, временно снижающего судорожный порог, и который не относят к эпилепсии. Неспровоцированный приступ отличается от спровоцированного риском развития рецидивирующего приступа.

Эпидемиология

Эпилепсия является одним из самых распространенных расстройств нервной системы, оказывающим значительное влияние на качество жизни пациента и членов его семьи. Большая значимость результатов эпидемиологических исследований при эпилепсии связана с достаточно высокой распространенностью, социальной значимостью и экономическим бременем данного заболевания во всем мире.

Распространенность в развитых странах составляет 5,8 на 100 человек, в развивающихся странах - 10,3 на 1000 человек в городских поселениях и 15,4 на 1000 человек в сельских районах. В РФ распространенность составляет 3,2 на 1000 человек (Европейская часть - 3,1; Сибирь и Дальний Восток - 3,4; крупные города - 3,1; небольшие города и сельская местность - 3,7 на 1000 человек соответственно).

Этиология и патогенез

В основе эпилептогенеза лежат процессы, происходящие в эпилептическом нейроне, популяции эпилептических нейронов и нервной (нейронной) сети. Это главным образом трансмембранные ионные нарушения и трансмиттерные расстройства. Трансмембранные ионные нарушения связаны с невозможностью долго сохранять электролитный баланс, полноценную поляризацию, то есть поддерживать адекватное преобладание градиента: с внутренней стороны мембраны в основном K^+, с наружной - Na^+. Трансмиттерные расстройства обусловлены глутаматсинаптическим возбуждением и синаптическим ингибированием

ГАМК.

Глутамат со своими рецепторами приводит к повышению проницаемости постсинаптической мембраны для ионов Na^+ за счет открытия хемозависимых Na^+-каналов, вследствие чего происходят деполяризация постсинаптической мембраны и генерация постсинаптического потенциала.

ГАМК, взаимодействуя со своими рецепторами, вызывает повышение проницаемости мембраны ионов Cl^- и K^+ и закрытие Ca^{2+}-каналов, вследствие чего возникают гиперполяризация постсинап-тической мембраны и генерация тормозного постсинаптического потенциала.
К дисбалансу нейромедиаторов приводят следующие процессы.

1. Нарушение синтеза нейромедиато-ров - гиперпродукция возбуждающих (глутамата) или снижение синтеза тормозных медиаторов (в первую очередь ГАМК).

2. Неадекватное высвобождение нейро-медиаторов в синаптическую щель.

3. Изменение чувствительности рецепторов вследствие повышения чувствительности возбуждающих и снижения чувствительности рецепторов тормозных медиаторов.

4. Повреждение рецепторов тормозных медиаторов (глутаматных рецепторов: типа AMPA и каинатных, активация NMDA-рецепторов).

5. Нарушение удаления нейромедиато-ров из синаптической щели.

В развитии эпилепсии, наряду с образованием «эпилептического мозга», значи-

мую роль играют генетические факторы, структурные поражения головного мозга, а также экзогенные и эндогенные влияния (рис. 16.2).

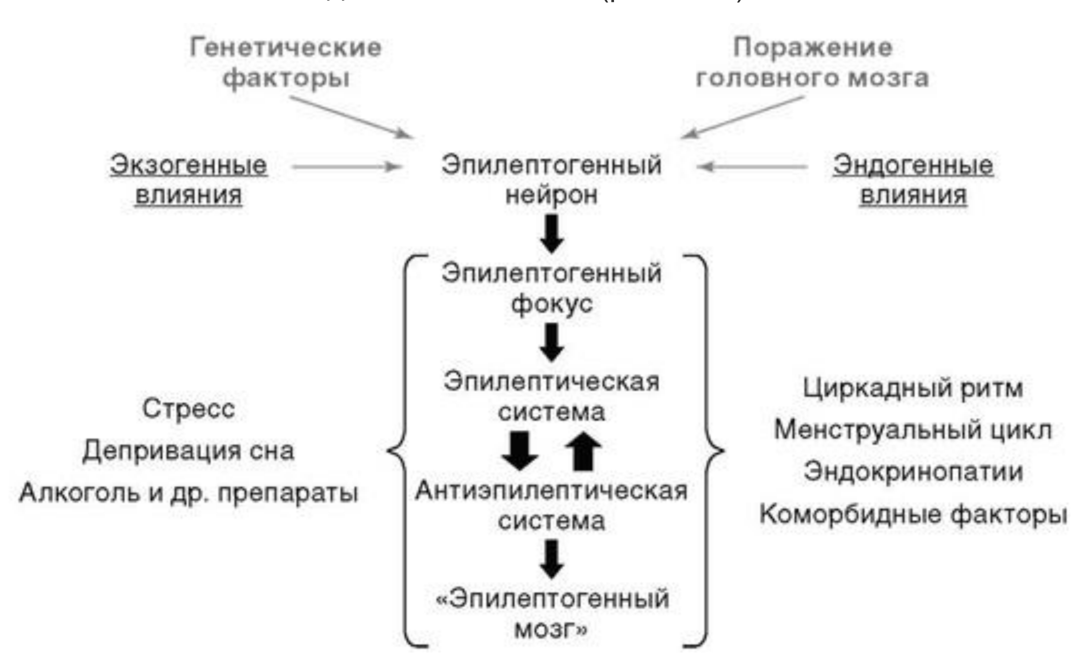


Рис. 16.2. Механизм эпилептогенеза

Классификация

В 2017 г. ILAE предложена новая классификация типов эпилептических приступов и эпилепсий, которая не предусматривает фундаментальных изменений, но, по мнению авторов, «обладает большей подвижностью и ясностью в определении типов приступов».

Новая классификация содержит несколько уровней: определение типа эпилептического приступа, типа эпилепсии, эпилептического синдрома, этиологии, что обусловлено большой вариабельностью доступных методов обследования пациентов с эпилепсией (рис. 16.3).

Первый этап (уровень) - определение типа приступа. Основополагающим является дебют или начало эпилептического приступа:

■ фокальный;

■ генерализованный;

■ с неизвестным началом.

Классификация эпилептических приступов, предложенная ILAE в 2017 г., представлена в табл. 16.21.

В связи с введением новой классификации была пересмотрена терминология эпилептических приступов (табл. 16.22).
Второй этап (уровень) - определение типа эпилепсии. Диагноз «эпилепсия» основан на определении, приведенном выше ILAE 2014.

Различают: фокальные эпилепсии, генерализованные эпилепсии, сочетанные генерализованные и фокальные эпилепсии (например, тяжелая миоклоническая эпилепсии младенчества, или синдром Драве).

Третий этап (уровень) - установление эпилептического синдрома.

Эпилептический синдром - совокупность характеристик, которые включают:

■ тип приступа;

■ данные ЭЭГ и нейровизуализации;

■ возрастзависимый характер;

■ провоцирующие факторы;

■ хронозависимость;

■ определенный прогноз (в ряде случаев);

■ характерную коморбидность;

■ интеллектуальные и психиатрические нарушения.

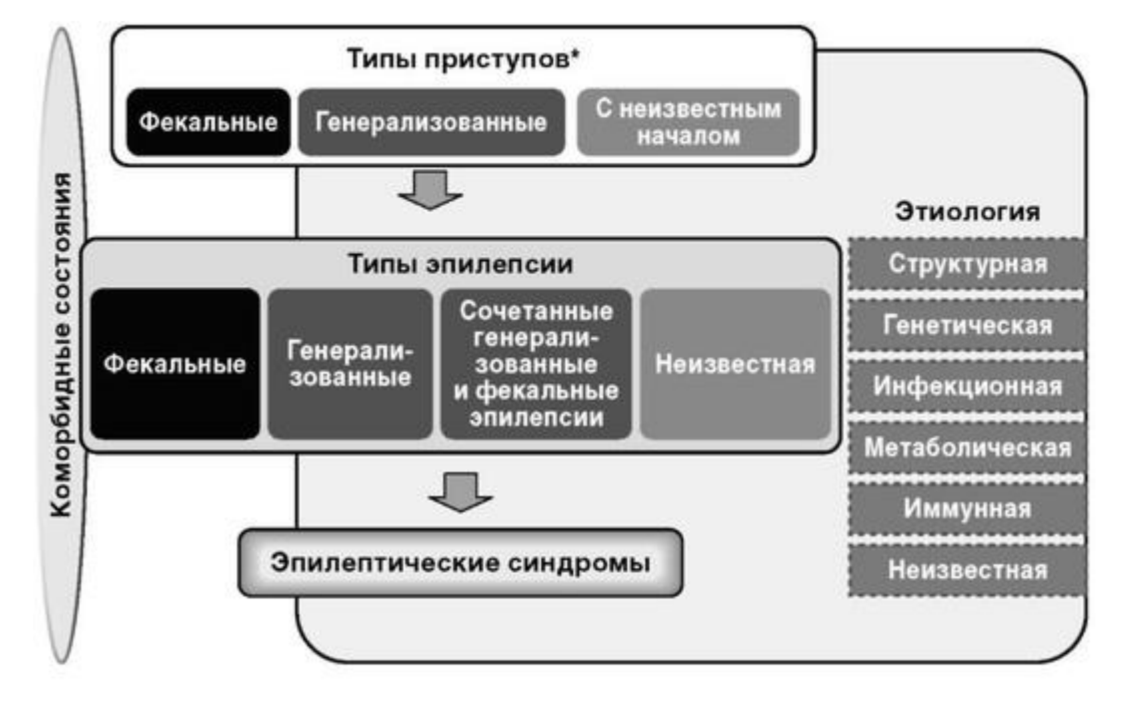


Рис. 16.3. Классификация эпилепсии Международной противоэпилептической лиги, 2017 г

Таблица 16.21. Новая классификация эпилептических приступов Международной противоэпилептической лиги, 2017 г.

Фокальное начало (с сохранением сознания и с утратой сознания)	Генерализованное начало	С неизвестным началом
1. *Моторные.* Автоматизмы. Атонические. Клонические. Эпилептические спазмы. Гиперкинетические. Миоклонические. тонические	1. *Моторные.* Тонико-клонические. Тонические. Клонические. Миоклонические. Эпилептические спазмы. Атонические. Миоклонико-атонические. Миоклонико-тонико-клонические	1. *Моторные.* Тонико-клонические. Эпилептические спазмы
2. *Без двигательных симптомов.* Вегетативные. Поведенческие. Когнитивные. Эмоциональные. Сенсорные	2. *Абсансы.* Типичные. Атипичные. Миоклонические. С миоклонией век	2. *Без двигательных симптомов*
3. *С переходом в билатеральный тонико-клонический*		3. *Неклассифицированные*

Синдром также может иметь ассоциированные этиологические, прогностические и терапевтические последствия. Он часто не соответствует этиологии эпилепсии, но определяет тактику лечения и наблюдения за пациентом. Существует достаточно мно-

го хорошо описанных эпилептических синдромов (детская абсансная эпилепсия, синдром Веста, синдром Драве и др.), но ILAE никогда не пыталась их классифицировать.

Четвертый этап (уровень) - установление этиологии эпилепсии.

Таблица 16.22. Соответствие старых и новых терминов в описании эпилептических приступов

Старый термин	Новый термин
Абсанс	Генерализованный абсанс
Атонический	Генерализованный/фокальный/с неизвестным началом атонический
Аура	Фокальный без нарушения сознания
Вторично-генерализованный	Фокальный с эволюцией билатеральный тонико-клонический
Геластический	Фокальный (с нарушением сознания или без нарушения сознания), эмоциональный
Джексоновский	Фокальный моторный с сохранением сознания
Диалептический	Фокальный с нарушением сознания
Инфантильные спазмы	Генерализованные/фокальные/с неизвестным началом эпилептические спазмы
Миоклонический	Генерализованный/фокальный миоклонический
Лобно-долевой/теменно-долевой и т.д.	Фокальный
Психомоторный	Фокальный с нарушением сознания
Простой парциальный	Фокальный с сохранением сознания
Сложный парциальный	Фокальный с нарушением сознания
Grand mal	Генерализованный тонико-клонический/фокальный с эволюцией в билатерально-клонический/ тонико-клонический с неизвестным началом
Petit mal	Генерализованный абсанс

Структурные эпилепсии - при которых имеющийся структурный дефект, вероятно, является причиной эпилепсии: черепно-мозговые травмы, инсульты, инфекции, пороки развития головного мозга (лиссэнцефалия, перивентрикулярная гетеротопия, полимикрогирия, шизэнце-фалия), склероз гиппокампа, гамартома гипоталамуса, атрофия коры, свойственная синдрому Расмуссена. Структурные эпилепсии бывают генетическими (например, порок развития головного мозга - полимикрогирия может быть вызвана и мутацией в гене *CPR56),* приобретенными (например, вследствие внутриутробной цитомегаловирусной инфекции) и смешанными (генетическими и структурными), а также встречаются при факомато-зах (например, туберозном склерозе).

Генетические эпилепсии - заболевание вызывается определенной мутацией. Генетические исследования проводят для выяснения возможной роли того или иного генетического фактора в происхождении заболевания (диагностическое тестирование) либо прогнозирования риска развития эпилепсии в группе риска (предиктивное исследование). Однако этиологию заболевания не всегда можно подтвердить с помощью генетического обследования. Большинство известных мутаций, вызывающих эпилепсию, имеют генетическую гетерогенность. Если имеет место сложный тип наследования, который подразумевает мутации во многих генах в сочетании с влиянием факторов внешней среды или без такового, можно говорить о генетической предрасположенности (фактор, недостаточный для развития эпилепсии). Пациент, который имеет данную мутацию, может передать ее по наследству. Многие мутации, вызывающие развитие как тяжелых, так и не тяжелых эпилепсий, являются мутациями *de novo,* и, следовательно, прогноз дальнейшего деторождения в таких семьях благоприятный. Но сам пациент, который имеет данную мутацию, может передать ее по наследству.

Инфекционные эпилепсии - состояния, которые являются прямым следствием конкретного инфекционного заболевания, и в их клинической картине доминируют эпилептические приступы. Эпилептические приступы в остром периоде менингита или

энцефалита не являются эпилепсией. В определенных регионах мира эпилепсия может вызываться нейроцистицеркозом, туберкулезом, ВИЧ-инфекцией, подострым склерозирующим панэнцефалитом, токсоплазмозом и другими внутриутробными инфекциями.

Эпилепсия может развиваться после окончания инфекции, например, после перенесенного вирусного энцефалита. Установление инфекционной этиологии важно, так как за этим следует специфическая терапия.
Метаболические эпилепсии являются прямым результатом известного или предполагаемого метаболического нарушения, при этом эпилепсия доминирует в клинической картине. Метаболические нарушения, при которых может отмечаться эпилепсия: уремия, порфирия, нарушения обмена аминокислот, пиридоксинзависимые судороги. Метаболическая эпилепсия может быть приобретенной и генетической.

Иммунные эпилепсии - последствие иммунных нарушений, при которых эпилепсия является основным клиническим проявлением заболевания. При наличии доказательств аутоиммунного воспаления в ЦНС: энцефалит с АТ к NMDA-рецепторам и лимбический энцефалит. Следует отметить, что аутоиммунные механизмы, лежащие в основе таких эпилептических синдромов, как, например, синдром Расмуссена, формируют структурную эпилепсию. При эпилепсии данной этиологии возможна специфическая терапия (иммунокоррекция).

Клиническая картина

Клиническая картина эпилептических приступов весьма разнообразна, и для правильного диагноза необходимо четко определить семиологию состояния. При этом большое значение имеет уровень сознания во время приступов (приступы с потерей сознания или без). Если пациент во время приступа не отвечает на вопросы, окружающие могут расценивать это как нарушение сознания. Наряду с этим существуют приступы, сопровождающиеся остановкой речи при ясном сознании. С другой стороны, если пациент продолжает начатое действие или движение, родственники и/или свидетели приступа полагают, что сознание не нарушено, однако продолжение совершения автоматических движений или действий не исключает нарушения сознания. Итак, для установления причины и характера пароксизмального характера пациент или его родственники должны ответить на следующий перечень вопросов, исключительно важных для установления диагноза:

■ возраст появления пароксизмальных состояний;

■ семиология состояний (положение головы, глаз, движения в конечностях, напряжение или расслабление всего тела, изменение цвета лица, величины зрачков);

■ начало состояния (внезапное, постепенное);

■ продолжительность приступа (секунды, минуты);

■ особенности поведения перед началом и после окончания состояния (бодрствование, сон, беспокойство, раздражительность, возбудимость и т.д.);

■ изменение поведения;

■ изменение мышечного тонуса;

■ изменение дыхательного паттерна.

В развитии пароксизмальных состояний значительную роль могут играть провоцирующие факторы: гипертермия, депривация сна, физическое переутомление, психологические стрессы, просмотр телевизора, яркий свет, компьютерные игры, менструация.

Факторами, способствующими установлению эпилептического генеза эпилептических приступов, являются:

■ предвестники;

■ стереотипность;

■ семиология состояния и/или изменение частоты сердечного ритма, реже НР сердца;

■ время возникновения (в бодрствовании или во время сна);

■ постиктальное восстановление (дезориентация, фокальный неврологический дефицит, сонливость, возбуждение). Огромное значение в диагностике имеет

видеозапись приступа, которую родственники могут сделать даже при помощи мобильного телефона. Видеозапись очень наглядна и в большинстве случаев помогает в диагностике.

В описании приступа важно следующее.

1. Условия и провоцирующие факторы - стресс, кашель, изменение положения тела, гипервентиляция, голод, алкоголь, свет, чтение, музыка, горячая ванна, сон, бодрствование.

2. Продром - аура, жар, чувство «дурноты», потемнение в глазах, бледность, сердцебиение (перебои, учащение), сонливость, головокружение, тошнота, зрительные пятна или выпадения, светобоязнь.
3. Длительность, флюктуации - секунды, минуты, часы, внезапность, постепенность.

4. Поведение во время события - реакции, сознание, движения, тоническое напряжение, клонии, хаотичные движения, глаза открыты, агрессия (направленная), целенаправленность движений, травматизация.

5. Стереотипность.

6. Окончание приступа и постприступ-ный период - быстрое, постепенное, сонливость, боли в мышцах, мышечные боли, постиктальный парез.

Общие признаки для идиопатических генерализованных эпилепсий (ИГЭ).

■ Достоверное установление формы эпилепсии по семиологии приступов.

■ Группа эпилепсий с определенными электроклиническими критериями.

■ Более чем в 80% случаев они характеризуются значительной чувствительностью к фармакотерапии (фармакосенси-тивностью) даже в малых дозах.

■ Неврологический статус нормальный и остается таким. Когнитивная дисфункция наблюдается у малого количества пациентов.

■ МРТ - без патологии. При наличии отклонений при нейровизуализации не противоречит диагнозу ИГЭ, если все другие критерии имеют место.

■ Клинически имеют место 3 вида приступов:

- абсансы;

- миоклонические;

- тонико-клонические.

■ Синдром идентифицируется в зависимости от доминирующего типа приступов, в соответствии с типом эпилепсии пациенты могут демонстрировать один, два или все три типа приступов.

■ Прогноз преимущественно благоприятный, у части пациентов наблюдается прекращение болезни после вариабельной продолжительности, у других заболевание требует длительного лечения. *Характеристика ЭЭГ при ИГЭ:*

■ нормальная фоновая ритмика;

■ быстрые генерализованные или диффузные спайк-волны либо полиспайк-волны с амплитудным преобладанием в лобных отделах;

■ спайк-волны могут быть регулярными, частотой 3 Гц, как при абсанс-эпилеп-сии, но их морфология часто немного неравномерная, и они могут возникать в форме диффузных острых медленных волн;
■ полезно применение методов провокации: межприступные (интериктальные) нарушения активируются.

Общие признаки для фокальных эпилепсий:

■ возникают во всех возрастных группах и имеют различную этиологию;

■ один или несколько фокусов, а также вовлечение одной гемисферы головного мозга;

■ широкий спектр клинических проявлений;

■ клинические симптомы зависят от зоны мозга, причастной к приступным (ик-тальным) эпилептическим разрядам;

■ симптоматические эпилепсии являются следствием известной или подозреваемой патологии ЦНС;

■ имеют вариабельный прогноз, который не обязательно плохой. Прогноз может быть определен при сопоставлении клинических, ЭЭГ- и морфологических данных.

Характеристика ЭЭГ при фокальных эпилепсиях:

■ фокальные эпилептиформные разряды на ЭЭГ.

Первая помощь при эпилептическом приступе.

Если приступ начинается с каких-то необычных состояний (предвестников), больной предчувствует утрату сознания и судороги (и может сообщить об этом окружающим).

1. Помогите ему лечь на кровать или на землю, подальше от травмирующих предметов, ослабить галстук (у мужчин).

2. Положите под голову что-нибудь мягкое (например, свернутую куртку). Необходимо защитить больного от травм, особенно травмы головы.

3. Если генерализованный тонико-кло-нический (судорожный) приступ возникает внезапно и больной не предчувствует его, он сам не может защитить себя от травмы, и меры предосторожности должны быть приняты уже после начала приступа.

4. Отодвиньте подальше мебель и прочие предметы, о которые он может случайно удариться. Положите человека в удобное положение: лучше перевернуть его набок и подложить ему что-нибудь мягкое под голову. Во время приступа больного нельзя переносить, кроме тех случаев, когда ему может угрожать опасность, например, на проезжей части, возле огня, на лестнице или в воде.
5. При повышенном слюноотделении и рвоте больного положите на бок, чтобы он не захлебнулся. Делать это надо мягко, не применяя силу!

6. Также не нужно пытаться открыть рот больного, даже если произошло прикусывание языка: это может привести к травме зубов, слизистой полости рта,

верхней и нижней челюстей и языка. Прикусывание языка возникает в самом начале приступа. Если больной прикусил язык или щеку, то травма уже произошла. Дальнейшие попытки открыть рот, чтобы избежать травмирования слизистой полости рта, бесполезны и опасны. Причем возникшее кровотечение может привести к тому, что обильно вспененная слюна, выделяющаяся изо рта больного, может окрашиваться в красный цвет.

7. Подождите, когда закончится приступ, находясь рядом с больным и внимательно наблюдая за его состоянием, чтобы правильно и полно описать проявления приступа врачу.

8. После приступа убедитесь, что дыхание пришло в норму. Аккуратно проверьте, свободны ли ДП: их могут перекрывать куски пищи или зубные протезы.

9. Засеките время, когда начался приступ. Это очень важно, поскольку длительность приступа или серий приступов, приближающаяся к 30 мин, означает, что больной входит в угрожающее его жизни состояние - ЭС.

10. Пока человек полностью не придет в сознание, не оставляйте его одного.

11. После приступа, как правило, человек чувствует слабость, истощение или засыпает. В этом случае не тревожьте его, чтобы дать возможность восстановиться истощенным от приступа нервным клеткам. Необходимо оставаться рядом с больным и дождаться, когда закончится период постприступной спутанности сознания (если таковая развивается) и сознание полностью восстановится.

12. Не пытайтесь сдерживать и ограничивать человека при возникновении постприступного возбуждения; однако если он представляет угрозу для себя или окружающих людей, следует осторожно попытаться ограничить его движения, поскольку насильственное ограничение может усилить возбуждение и спутанность сознания и спровоцировать агрессию.

Когда вызывать скорую медицинскую помощь и госпитализировать пациента?

Большинство приступов, например, фокальные, продолжаются кратковременно (несколько секунд или минут) и заканчиваются самостоятельно. В этих случаях нет необходимости в вызове врача, проведении специального лечения или госпитализации больного.

При длительных приступах или приступах, следующих один за другим, без восстановления сознания, существует угроза развития ЭС, и больной должен быть госпитализирован в отделение реанимации.

Кратковременные приступы с генерализованным началом (абсансы и миоклонии) чаще всего самопроизвольно прекращаются, и поэтому обычно больной не нуждается в помощи врача. Однако затянувшийся и/или приступ с переходом в тонико-клонический (более 5 10 мин) представляет серьезную угрозу, так как может привести к развитию эпилептического статуса, что быть опасно для пациента, в связи, с чем необходимы специальные мероприятия, направленные на прекращение приступа.

Итак, после завершения приступа пострадавшего необходимо госпитализировать в случаях, если:

■ приступ случился впервые в жизни;

■ была серия припадков;

■ есть травматические повреждения головного мозга или других систем;

■ пострадавший находится без сознания более 10-15 мин.

Диагностика

Этапы установления диагноза эпилепсии

1. Определение типа приступа (семиология приступа - анамнез и ЭЭГ или видео-ЭЭГ-мониторинг).

2. ЭЭГ.

Электроэнцефалограмма (ЭЭГ) - это исследование, изучающее закономерности суммарной электрической активности мозга, отводимой с поверхности кожи головы. Нормальная организация ритмов нарушается при различных заболеваниях ЦНС, вследствие чего возникают патологические формы активности.

Рутинная ЭЭГ. Стандартное время рутинной ЭЭГ составляет не менее 20 мин. Но в большинстве случаев этого недостаточно для установления диагноза и уточнения характера жалоб пациента, в связи с чем необходимо проведение более длительного и информативного исследования - видео-ЭЭГ-мониторинга.

Видео-ЭЭГ-мониторинг. Это длительная ЭЭГ, синхронизированная с видео-и аудиосигналом. Длительность проведения может составлять от нескольких часов до нескольких суток. Наряду с состоянием активного и расслабленного бодрствования проводится запись во время сна. Также используется проведение функциональных проб - фотостимуляция, гипервентиляция. Преимущества видео-ЭЭГ-мониторинга перед рутинной ЭЭГ: обеспечение постоянного нахождения пациента в поле зрения камеры с оптимальным приближением, как можно более раннее тестирование уровня сознания пациента (приступное и постприступное), постоянная работа (взаимодействие) с пациентом и сопровождающими лицами.

Амбулаторная ЭЭГ - длительная ЭЭГ, проводимая в особых условиях, приближенных пациенту. Недостаток: множество двигательных и электромиографических артефактов.

Проведение ЭЭГ позволяет нам ответить на следующие вопросы.

До начала лечения.

■ Эпилепсия или иное пароксизмальное расстройство?

■ Уточнение типа приступов и формы эпилепсии.

■ Выбор ПЭП на основе типа приступов и синдрома.

■ Диагностика бессудорожного статуса. *В процессе лечения.*

■ Оценка эффективности лечения.

■ Оценка риска возобновления приступов при отмене препаратов.

■ Мониторинг бессудорожного статуса. *Если медикаментозное лечение не помогает.*

■ Локализация эпилептогенного фокуса при принятии решения о возможности хирургического лечения.

Главная задача ЭЭГили видео-ЭЭГ-мониторинга - ответить на клинический запрос врача - дать информацию, которая может внести ясность о наличии и/или характере заболевания у пациента.

3. Нейровизуализация.

МРТ головного мозга позволяет выявить структурные заболевания головного мозга: кровоизлияние, опухоль, артериовенозную мальформацию, склероз гиппо-кампа, фокальную корковую дисплазию и другие структурные нарушения.

С тех пор как МРТ стала широко доступна, аномалии развития коры стали все чаще обнаруживаться при генерализованных и фокальных формах эпилепсии. Необходимо учитывать, что одинаковые типы мальформаций могут ассоциироваться как с генерализованными формами эпилепсии, например инфантильными спазмами, так и фокальными. Хотя ЭЭГ может косвенно свидетельствовать об этиологии, точная идентификация характера порока полностью лежит на нейровизуа-лизации.

4. Определение эпилептического синдрома.

5. Выявление сопутствующих заболеваний.

Дифференциальная диагностика

Эпилепсия встречается у людей любого возраста и имеет крайне разнообразные клинические проявления, что во многих случаях представляет трудности в дифференциальной диагностике. Дифференциальный диагноз эпилептических приступов часто бывает очень затруднительным. Мимикрируют под эпилепсию различные состояния при неврологических, психиатрических и соматических заболеваниях.

От каких заболеваний нужно отличать эпилепсию?

■ Неврологические заболевания: мигрень, ТИА, транзиторная глобальная амнезия, нарколепсия, синдром беспокойных ног.

■ ССЗ: вазовагальные синкопы, ортостатическая гипотензия (вегетативная недостаточность или прием сосудорасширяющего препарата), сердечные аритмии, структурные заболевания сердца, синдром каротидного синуса.

■ Инфекции: вторичные менингиты и энцефалиты.

■ Эндокринно/метаболические нарушения: почечная недостаточность, гипотиреоидизм, гипо- и гипергликемия, электролитные нарушения (гипонатриемия, гипокалиемия, гипокальциемия).

■ Расстройства дыхания во время сна: об-структивное апноэ сна.

■ Отмена алкоголя, барбитуратов, бензо-диазепинов.

■ Лекарственно-индуцируемые приступы: при приеме антигистаминных, антидепрессантных, антипсихотических и гипогликемических препаратов.
■ Психологические причины: неэпилептические психические приступы (паническое или диссоциативное расстройство) и симуляция.

Лечение

Лечение эпилепсии включает:

1. фармакотерапию;

2. немедикаментозное лечение, хирургию эпилепсии;

3. альтернативные (адъювантные) методы лечения:

а) кетогенная диета;

б) стимуляция блуждающего нерва.

Фармакотерапия

Лечение эпилепсии часто бывает длительным, поэтому каждый из пациентов должен находиться под наблюдением врача, который контролирует эффективность рекомендаций и назначенной терапии, ее переносимость и влияние на организм.

Лечение эпилепсии - это предотвращение припадков постоянным приемом ПЭП. И мы всегда задаем себе два вопроса.

1. Насколько эффективна терапия?

2. Насколько безопасен длительный прием ПЭП?

Фармакотерапия эпилепсии - это индивидуальная фармакология для каждого конкретного пациента. Она требует от врача знаний особенностей фармакокинетики и фармакодинамики ПЭП в зависимости от пола, возраста, соматического статуса, психоэмоционального состояния пациента.

Предложено разделять ПЭП на старые, базовые, и новые.

Старые (классические) ПЭП: барбитураты (фенобарбитал, примидон, бензобарбитал), бензодиазепины, гидантоины (фосфенитоин[р], фенитоин), сукцинимиды (этосуксимид, петнидан[р]).

Базовые ПЭП: препараты вальпроевой кислоты).

Новые ПЭП: бриварацетам, вигабатрин, зонисамид, окскарбазепин, лакосамид, ламотриджин, леветирацетам, перампанел, прегабалин, рамисемид[р], руфинамид, стирипентол[р], тиагабин, топирамат, эсликарбазепин.

При фармакотерапии выбор ПЭП основывается на определении типа приступов в соответствии с принципами классификации и формой эпилептического синдрома.

Побочные эффекты (нежелательные явления) при приме ПЭП, как правило, разделяют:
а) на потенцированные и дозозависимые;

б) аномальные и идиосинкразические;

в) связанные с хронической токсичностью при длительном применении;

г) тератогенные.

Таблица 16.23. Спектр противоэпилептических препаратов по типу приступов и синдромам, по механизму действия и их основные нежелательные эффекты

Поколение	Название	Типы приступов и формы синдромов	Механизм действия	Основные нежелательные явления
Старые (классические) ПЭП	Карбамазепин	Приступы с фокальным началом; приступы с переходом в тонико-клонические; структурные эпилепсии	Блокирует Na^{+} каналы, снижая влияние возбуждающих нейротрасмиттеров (глутамата)	Тошнота; аллергическая сыпь; гипонатриемия, гипергидратация и отеки; агранулоцитоз, апластическая анемия; тератогенность; диплопия; гепатотоксичность; синдром Стивенса-Джонсона; индицирует ферментативную

				систему печени цитохром Р-450; нарушения ритма сердца
	Этосуксемид	Приступы с генерализованным началом (абсансы); абсансная эпилепсия	Блокирует Ca^{2+} каналы (Т-типа)	Диспепсические нарушения; аллергические реакции; головная боль
	Фосфенитоин, фенитоин	Тонико-клонические приступы; эпилептический статус	Блокирует Na^{+} каналы, снижая влияние возбуждающих ней-ротрасмиттеров (глу-тамата)	Гирсутизм; гиперпигментация кожи; гингивит; мегалопластическая анемия; периферическая ретинопатия; синдром Стивенса-Джонсона; интоксикация: седация, диплопия; атаксия; индицирует ферментативную систему печени цитохром Р-450; тератогенность: «фетальный гидантановый синдром»
	Барбитураты	Тонико-клонические приступы; приступы с фокальным началом; эпилептический статус	Агонист ГАМК-А рецепторов - усиливает ГАМК-ергическую трансмиссию	Кардиреспираторная депрессия; седация; зависимость; индицирует ферментативную систему печени цитохром Р-450
Поколение	Название	Типы приступов и формы синдромов	Механизм действия	Основные нежелательные явления
	Бензодиазепины	Тонико-клонические приступы; эпилептический статус	Непрямой агонист ГАМК-А рецепторов - усиливает ГАМК-ергическую трансмиссию	Кардиреспираторная депрессия; седация; зависимость
Базовые ПЭП	Вальпроаты	Приступы с фокальным началом; приступы с генерализованным началом; приступы с переходом в тонико-клони-ческие; идиопатические генерализованные эпилепсии; структурные эпилепсии;	Потенцирует ГАМК-эргическую передачу в ряде областей Ca^{2+} каналов Т-типа; блокирует натриевые ионные каналы; снижает высвобождение возбуждающей β-гидроксимасляной кислоты и ослабляет процесс возбуждения, вызванный активацией N-метил-	Диспепсические нарушения; тремор; аллопеция; панкреатит; увеличение веса; тератогенность; гепатотоксичность; седация;

		эпилептический статус	D-аспартатными (NMDA) рецепторами глутамата	атаксия; тромбоцитопения; агранулоцитоз; остеопроз
Новые ПЭП	Ламотриджин	Первая линия в терапии приступов с фокальным началом; вторая линия в терапии приступов с генерализованным началом	Снижает влияние возбуждающих ней-ротрасмиттеров (глутамата), блокируя Na^{+} каналы	Кожные аллергические реакции до синдрома Стивенса-Джон-сона; редко: нефро- и гепатотоксич-ность; диспепсические нарушения
	Леветирацетам	Приступы с фокальным началом; приступы с генерализованным началом; приступы с переходом в тонико-клонические; идиопатические генерализованные эпилепсии; структурные эпилепсии; эпилептический статус	Механизм действия полностью не изучен: является модулятором в пресинаптической щели, влияет на ингибиторную и возбуждающую трансмиссию, блокирует Са-каналы Т-типа, связывается с синаптическими везикулами белка 2А (SV2A), осуществляющим контроль экзоцитоза	Сонливость; раздражительность; тошнота; головная боль; психиатрические симптомы (например, изменения личности)
	Вигабатрин	Рефрактерные приступы с фокальным началом - дополнительная терапия; синдром Вэста (приступы инфантильных спазмов) - монотерапия	Ингибирует ГАМК трансаминазу, тем самым увеличивая активность ГАМК	Необратимая потеря зрения
	Тиагабин	Приступы с фокальным началом - дополнительная терапия	Ингибирует обратный захвата ГАМК, что приводит к увеличению концентрации этого	Головокружения; диспепсические нарушения; нарушения сна; изменения массы тела
Поколение	Название	Типы приступов и формы синдромов	Механизм действия	Основные нежелательные явления
			нейромедиатора, увеличивающего ток ионов хлора через клеточные мембраны	
	Прегабалин	Приступы с фокальным началом - дополнительная терапия	Снижает влияние возбуждающих нейро-трасмиттеров (глута-мата), блокируя Ca^{2+} каналы (Т-типа)	Сонливость; тошнота; атаксия; снижения зрения
	Топирамат	Приступы с фокальным началом; приступы	Оказывает комбинированное потенцирование	Глаукома; снижение веса; камни в почках;

		с переходом в тонико-клонические	ГАМК-рецепторов посредством модуляции трансмембранного тока ионов хлора (усиливает ГАМК-эргический эффект); блокирует вольтаж-зависимые Na-каналы; блокирует кальциевые каналы; блокирует NMDA и AMPA-рецепторы; ингибирует некоторые изоэнзимы карбоангидразы	когнитивные нарушения (памяти); нарушение поведения; седация (вялость, сонливость); остеопороз
	Окскарбазепин эсликарбазепин	Приступы с фокальным началом; приступы с переходом в тонико-клонические; структурные эпилепсии	Блокирует Na^{+}-каналы, снижая влияние возбуждающих нейротрасмиттеров (глутамата)	В меньшей степени: тошнота; аллергическая сыпь; гипонатриемия, гипергидратация и отеки
	Лакосамид	Приступы с фокальным началом; приступы с переходом в тонико-клонические; структурные эпилепсии	Блокирует Na^{+}-каналы, снижая влияние возбуждающих нейротрасмиттеров (глутамата)	Тошнота; аллергическая сыпь
	Перампанел	Приступы с фокальным началом; приступы с переходом в тонико-клонические; структурные эпилепсии	Селективное ингибирование ионотропных AMPA-рецепторов постсинаптических мембран нейронов, приводящее к уменьшению нейрональной возбудимости глутамата	Агрессивность; раздражительность; плаксивость; сонливость; заторможенность; головокружение; неустойчивость при ходьбе; головная боль
	Сультиам	Приступы с фокальным началом	Ингибирование карбоангидразы (изоэнзим II); механизм действия окончательно не известен	Диспепсические нарушения; снижение веса; головные боли; головокружение; двоение в глазах; нарушения поведения
Поколение	Название	Типы приступов и формы синдромов	Механизм действия	Основные нежелательные явления
	Ретигабин	Приступы с фокальным началом; структурные эпилепсии	В моделях *in vivo* показано, что блокирует K^{+}-каналы (KCNQ2 и KCNQ3), снижая влияние	Увеличение аппетита и массы тела; спутанность сознания, психотические расстройства,

			возбуждающих нейротрасмиттеров (глутамата)	галлюцинации, дезориентация, тревога; головокружение, сонливость; нарушение координации движений, вертиго, нарушение равновесия, нарушения памяти; миоклонии

В амбулаторной практике врача необходимо помнить о наличии различных коморбидных заболеваний с целью предотвращения возможной полипрагмазии.

Итак, лечение при эпилепсии должно сводиться к отсутствию:

■ приступов;

■ побочных эффектов;

■ отрицательного влияния на качество жизни.

Когда завершать лечение?

■ Минимальная продолжительность лечения должна составлять 2 года, так как меньший срок связан с увеличением развития риска рецидивов.

■ После отмены лечения пациент должен наблюдаться не менее 2 лет.

■ На отмену ПЭП-терапии не влияют пол пациента, семейный анамнез по эпилепсии, фебрильные судороги в анамнезе, длительность и тяжесть заболевания, количество принимаемых препаратов.

■ Один из решающих факторов при решении отмены ПЭП - наличие достоверного эпилептического синдрома.

■ Предположительна медленная (более 6 мес) отмена ПЭП в соответствии с нуждами и предпочтениями пациента. *Когда и при каких обстоятельствах диагноз «Эпилепсия» может быть снят?*

Существует несколько терминов, позволяющих оценить эффективность проводимого лечения.

«Ремиссия» - отсутствие приступов на протяжении длительного времени. «Правило 3» - интервал от последнего приступа превышает в 3 раза предыдущий средний межприступный интервал, но не менее 1 года. С другой стороны, термин «ремиссия» не был одобрен рабочей группой ILAE, поскольку он не указывает на отсутствие болезни и недостаточно ясен для пациентов.

«Излечение» - вероятность возникновения приступов у пациентов с эпилепсией не превышает таковую у здоровых лиц. Термин «излечение» не был одобрен рабочей группой и поэтому не используется.

«Разрешение» - эпилепсии у пациента уже нет, но нельзя с уверенностью исключить появление приступов в будущем:

■ достижение определенного возраста у пациентов с возрастзависимым эпилептическим синдромом;

■ отсутствие эпилептических приступов в течение 10 лет у пациентов, не использовавших ПЭП не менее 5 лет (Fisher R.S. et al., 2014).

Немедикаментозное лечение Хирургия эпилепсии

Хирургия эпилепсии - важная составляющая современной стратегии лечения эпилепсии, целью которой является удаление или дисконнекция эпилептоген-ной зоны, ответственной за генез приступов.

Показания: фокальная эпилепсия, резистентная к противоэпилептическому лечению с/без анатомического субстрата.

Противопоказания: идиопатические эпилепсии, текущие энцефалопатии вследствие основного неврологического или соматического заболевания.

Виды операций при эпилепсии.

1. Радиальные (резекция, дисконнек-ция), которые также разделяют по объему на сублобарные, лобарные, мультилобарные и гемисферэктомию/ функциональную гемисферэктомию (гемисферотомию).

2. Паллиативные (множественные суб-пиальные транссекции, каллозото-мия).

Адъювантные методы лечения Кетогенная диета

Первое научное направление в лечении эпилепсии голоданием было проведено в 1920 г. R. Geylin и R. Wilder. В 1921 г. была разработана кетогенная диета, в основе терапевтического эффекта которой лежит кетоз (накопление кетоновых тел, оказывающих противосудорожный эффект, из-за переключения на липидный обмен). Кетогенная диета способствует оптимизации клеточного метаболизма в связи с тем, что инициирует эндогенные биохимические и генетические программы, которые ответственны за компенсацию состояния кетоза, а также торможения гликолиза и повышения свободных жирных кислот. Следствием снижения процессов гликолиза становится избирательная активация мембранных К+-каналов, что повышает устойчивость нейронов к патологическому возбуждению. Кроме того, на фоне кетогенной диеты происходит изменение продукции энергии с гликолиза на окислительное фосфорили-рование, что в сочетании с индукцией несвязанных белков и митохондриального биогенеза позволяет восполнить энергетический дефицит в эпилептизированной ткани и также способствует устойчивости нейронов к эпилептическому возбуждению, нормализации нейрональной активности и предотвращению нейродегенера-тивных изменений.
Показания к проведению кетогенной диеты:

■ стойкая резистентность к антиконвульсантам;

■ отсутствие показаний к хирургическому лечению;

■ контингент больных - тяжелая группа пациентов, у которых наблюдаются частые инвалидизирующие эпилептические припадки, которые не купируются медикаментозно, последствиями которых становятся нарушения как двигательных, так и психических функций.

Краткосрочные побочные эффекты, возникающие при КД:

■ тошнота, рвота;

■ отсутствие аппетита, часто сопровождающееся отказом от еды;

■ гипогликемия;

■ обезвоживание.

Кроме того, возможно развитие долгосрочных побочных эффектов:

■ формирование почечных камней;

■ ацидоз;

■ рецидивирующие инфекции;

■ гиперхолестеринемия;

■ МКБ.

Противопоказания к проведению кетогенной диеты:

■ текущие энцефалопатии вследствие основного прогрессирующего неврологического или соматического заболевания;

■ соматические заболевания печени, почек, сердца с нарушением функционального состояния органа;

■ некоторые митохондриальные заболевания (дефицит пируваткарбоксилазы, дефекты транспорта и окисления свободных жирных кислот). Стимуляция блуждающего нерва [VNS (Vagus nerve stimulation)-терапия]

Метод адъювантной терапии при лечении фармакорезистентной эпилепсии направлен на уменьшение частоты приступов и улучшение качества жизни пациентов и представляет собой хроническую электростимуляцию левого блуждающего нерва с помощью имплантируемого стимулятора.

Применяется с 1997 г. у больных с эпилепсией. Точные механизмы, лежащие в основе эффекта стимуляции блуждающего нерва, а также мишень его действия в ЦНС достоверно неизвестны.

Принцип VNS-терапии: активация восходящей ретикулярной формации ствола головного мозга, способствующая десинхронизации электрической активности нейронов коры головного мозга. Длительная VNS-терапия приводит к блокировке вольтажзависимых ионных каналов (Na^{+}, Ca^{2+}), усилению кровотока в мозжечке, таламусе, коре мозга, значительному повышению выработки тормозных медиаторов головного мозга (ГАМК, глицин), ослаблению глутаматергического возбуждения, а также к десинхронизации ЭЭГ из-за повышения активирующего влияния ретикулярной формации и подавления корковой эпилептиформной активности.

Неотложные состояния

Среди неотложных состояний, развивающихся при эпилепсии, необходимо отметить: *ЭС и внезапную необъяснимую смерть больных эпилепсией.*

Эпилептический статус

ЭС традиционно рассматривается как тяжелое жизнеугрожающее состояние.

Международной противоэпилептической лигой в 2015 г. предложено новое определение эпилептического статуса - это состояние, при котором отмечается результат отказа механизмов, ответственных за прекращение приступов, либо инициация механизмов, которые ведут к аномально пролонгированным приступам (после рубежа t1). Данное состояние может иметь долгосрочные последствия после рубежа t2, где t2 это время, после которого запускаются, механизмы, включающие деструкцию и гибель нейронов, альтерацию нервной сети, которые зависят типа и продолжительности имеющихся эпилептических приступов (Trinka E. et al., 2015).

Чем дольше продолжительность ЭС, тем больше риск стойкого повреждения мозга и тем сложнее вывести пациента из этого состояния.

Провоцирующими факторами развития ЭС являются:

■ инфекции и другие интеркуррентные заболевания;

- прогрессирование основного заболевания, лежащего в основе эпилепсии;
- отмена антиэпилептических препаратов;
- прием и отмена алкоголя.

В условиях экстренной ситуации основополагающим фактором для прогноза и адекватной интенсивной терапии ЭС становится вопрос: «Является ли ЭС проявлением острой патологии головного мозга или эпилепсии как таковой?» Различают судорожный и бессудорожный ЭС.

Судорожный ЭС - диагностика очевидна (возможно применение ЭЭГ для дифференциальной диагностики статуса и повторяющихся движений).

Бессудорожный ЭС - изменения поведения, ментальных процессов, нарушения сознания, связанные с продолжающейся непрерывной эпилептической активностью мозга (эпилептиформные разряды в ЭЭГ).

ЭС - это жизнеугрожающее состояние, требующее незамедлительной госпитализации в отделение реанимации.

В правильной диагностике и лечении ЭС, его судорожных и бессудорожных форм важнейшую роль играют ЭЭГ-и видео-ЭЭГ-мониторинг.

Внезапная необъяснимая смерть больных эпилепсией

Среди больных с эпилепсией отмечается более высокий риск внезапной смерти по сравнению с общей популяцией. Исследования, проведенные во Франции, показали, что внезапная необъяснимая смерть больных эпилепсией занимает второе место после инсульта, в связи с чем данная проблема должна привлекать большее внимание клиницистов.

Диагноз «установленная внезапная необъяснимая смерть больных эпилепсией» устанавливают по следующим критериям.

- Доказанный ранее диагноз эпилепсии.
- Смерть, не обусловленная ЭС.
- Смерть неожидаемая, поскольку не было жизнеугрожающих ситуаций.
- Смерть остается необъяснимой после обсуждения всех данных, включая аутопсию.

Механизм внезапной необъяснимой смерти больных эпилепсией остается неизвестным. В литературе указывается роль различных возможных факторов риска, включающих: молодой возраст, мужской пол, злоупотребление алкоголем. Однако наиболее репрезентативными факторами являются: высокая частота приступов, их генерализованный тонико-клонический характер, полипрагмазия, раннее начало и длительность заболевания, частая смена дозировок ПЭП, плохой контроль над приступами. Потенциальным риском являются нарушения сердечного ритма во время приступа.
Возможная профилактика внезапной необъяснимой смерти больных эпилепсией остается неясной. Вероятно, основное значение - это преодоление некурабель-ности эпилепсии, то есть устранение или значительное урежение генерализованных судорожных приступов и уменьшение их тяжести.

Литература

1. Авакян Г.Н. Эпилепсия и пароксизмальные состояния // Вопросы современной эпилептологии. 2015. Т. 7, № 4. С. 16-21.

2. Карлов В.А. Эпилепсия у детей и взрослых, женщин и мужчин. Руководство для врачей. Второе издание. М.: Бином, 2019.

3. Fisher R.S., Acevedo C., Arzimanoglou A. et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy // Epilepsia. 2014. Vol. 55, N 4. P. 475-482.

4. Fisher R.S., Cross J.H., D'Souza C. et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types // Epilepsia. 2107. Vol. 58, N 4. P. 531-542.

5. Trinka E., Cock H., Hesdorffer D. et al. A definition and classification of status epilepticus-Reportof the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus // Epilepsia. 2015. Vol. 56, N 10. P. 1515-1523.

Расстройства пищевого поведения

Под *нарушениями пищевого поведения* понимают такие расстройства, при которых потребление пищи по составу, количеству, способу употребления и приготовления не соответствует потребности в питательных веществах и энергии.

В современной литературе нарушения пищевого поведения рассматриваются как социально приемлемый вариант аддиктивного поведения. Аддиктивное, или зависимое, поведение является одним из типов девиантно-го (отклоняющегося) поведения и выражается в стремлении к уходу от реальности путем изменения своего психического состояния посредством приема некоторых веществ или фиксации на определенных предметах либо видах деятельности, сопровождающихся развитием интенсивных эмоций. В настоящее время выделяют три основных типа пищевого поведения, которые способствуют развитию расстройств пищевого поведения (РПП): экстернальный, эмоциогенный, ограничительный.

При *экстернальном* пищевом поведении потребление пищи инициируется не внутренними (голод), а внешними стимулами - накрытый стол, принимающие пищу люди, реклама пищевых продуктов и т.п. Именно этот тип пищевого поведения определяет переедание «за компанию». Не менее чем у трети больных ожирением отмечается экстернальный тип пищевого поведения, способствующий формированию неполноценного чувства сытости, которое ощущается как механическое переполнение желудка.

Для *эмоциогенного* типа пищевого поведения («гиперфагическая реакция на стресс», «эмоциональное переедание») стимулом к приему пищи также служит не чувство голода, а эмоциональный дискомфорт, человек как бы «заедает» тревогу, раздражение, обиду. Американский врач-гигиенист Г.М. Шелтон (Herbert M. Shelton) называл данный тип переедания «пищевое пьянство». Эмоциональное переедание может приводить к пароксизмальному («компульсивному») и ночному обжорству (переедание с нарушением суточного ритма приема пищи).

Под *ограничительным* пищевым поведением подразумеваются чрезмерные самоограничения в еде с бессистемными строгими диетами. Нерациональность в соблюдении диеты приводит к возникновению постоянного сильного чувства голода и «диетических депрессий». Периоды пищевых самоограничений сменяются периодами переедания, способствующими набору веса.

В табл. 16.24 представлена классификация РПП, принятых в официальных классификациях болезней (DSM и МКБ), а также расстройств, не включенных в DSM и МКБ, но имеющих важное значение, по мнению ученых и клинических сообществ.

В табл. 16.25 приводится дифференциальная диагностика РПП, характеризующихся перееданием.

Таблица 16.24. Классификация расстройств пищевого поведения

РПП		МКБ-10	DSM-V	Примечание
Нервная ано-рексия (НА)	Типичная	F50.0	307.1	В DSM-V - ограничительный подтип НА
	Атипичная	F50.1	307.1	В DSM-V - очистительный подтип НА
Нервная були-мия (НБ)	Типичная	F50.2	307.51	В DSM-V - очистительный подтип НБ
	Атипичная	F50.3	307.50	В DSM-V - неочистительный (альтернативный) подтип НБ
Компульсивное (запойное) обжорство (Binge-eating Disorder)		-	307.51	F50.8 - другие расстройства приема пищи (в DSM-V - более подробное описание)
Переедание, связанное с психологическими причинами		F50.4	-	«Психогенное переедание», «реактивная тучность», «гиперфагическая реакция на стресс», «реактивная гипер-фагия»
Ночное обжорство (Night Eating Syndrome)		-	-	American Society of Bariatric Physicians

Таблица 16.25. Дифференциальная диагностика расстройств пищевого поведения, характеризующихся перееданием

Признак	НБ	Компульсивное обжорство	Психогенное переедание	Ночное обжорство
Характер потребления пищи	Приступообразный	Приступообразный	Реактивный (на фоне стресса)	Не уточнен
Чувство голода	Обязательно	Может отсутствовать	Может отсутствовать	Обязательно, особенно вечером
Скорость приема пищи	Повышена	Повышена	Не изменяется	Не изменяется
Суточные колебания	Нет	Нет	Нет	Утром - отсутствие аппетита, вечером - гипер-фагия
Компенсаторное поведение	Да	Нет	Нет	Нет
Озабоченность массой тела	Да	Нет	Нет	Нет
Избыточная масса тела	Наименее вероятно	Часто сопутствует	Обязательно	Не уточнено
Группы риска (пол, возраст)	18-35 лет, женщины	40-55 лет, женщины	35-55 лет, женщины ≥ мужчины	35-55 лет, женщины ≥ мужчины

НБ и компульсивное обжорство в разы чаще встречаются у женщин, а психогенным перееданием и ночным обжорством практически одинаково страдают лица обоих полов. Отличительной особенностью НБ является сверхценное отношение к собственному весу и контроль над весом, осуществляемый посредством патологического компенсаторного поведения. Такое компенсаторное поведение бывает очистительным (с вызыванием рвоты, применением слабительных, диуретиков) и альтернативным (это, например, периодическое голодание, повышенная физическая активность). Вне зависимости от своего характера компенсаторное поведение при НБ (несмотря на приступы переедания) не только препятствует развитию избыточной массы тела, но и часто способствует ее снижению, и развитие ожирения при НБ маловероятно.

Патологическая озабоченность собственным весом в сочетании с признаками компенсаторного поведения является ключевым диагностическим критерием, позволяющим дифференцировать НБ среди других РПП, сопровождающихся перееданием.

Основными клиническими проявлениями *компульсивного обжорства* (Binge-eating Disorder) являются частые эпизоды переедания (1 раз в неделю или более в течение не менее 3 мес), с ускоренным приемом пищи при отсутствии чувства голода. При этом, в отличие от НБ, нет озабоченности собственным весом, менее выражены

чувства стыда и вины, утраты контроля над объемом съеденного и, следовательно, нет проявлений компенсаторного поведения, направленных на избегание набора веса. По наличию или отсутствию избыточной массы тела и ожирения компульсивное обжорство условно делится на обжорство с ожирением и без ожирения. Но основной контингент пациентов, самостоятельно обратившихся за помощью, составляют лица с избыточной массой тела и ожирением.

В отличие от компульсивного обжорства и НБ, *психогенное переедание* имеет реактивный характер и возникает в результате действия психотравмирующих факторов - психоэмоциональное напряжение при этом купируется приемом избыточного количества пищи. При этом, в отличие от компульсивного обжорства, нет четко ограниченных по времени приступов бесконтрольного ускоренного поедания пищи до ощущения неприятной переполненности желудка.

Психогенное переедание обязательно приводит к ожирению, и это даже является одним из диагностических признаков по МКБ-10. Следует отметить, что психогенное переедание может перерасти в НБ за счет нарастания влечения к приему пищи и постепенной утраты контроля над количеством съеденного, с возникновением страха ожирения, что, в свою очередь, может повлечь за собой компенсаторное поведение, направленное на избегание набора веса.

При *синдроме ночного обжорства* (Night Eating Syndrome) ведущими в клинической картине являются симптомы вечерней и ночной гиперфагии (то есть потребление не менее четверти суточного объема пищи в вечерние и ночные часы, а в первой половине дня наблюдается отсутствие аппетита даже с отвращением к еде). Также типичны ночные пробуждения с употреблением высококалорийной пищи. Для таких больных характерна незрелость механизма регулирования ритма сон-бодрствование, и насыщение активирует механизмы сна, позволяя справиться с бессонницей.

При проведении дифференциальной диагностики следует иметь в виду, что тщательная антропометрия - опорная диагностическая процедура, важная для последующей оценки состояния пациента в динамике. Выраженность дефицита/избытка массы тела целесообразно оценивать, ориентируясь на классификацию ВОЗ (табл. 16.26).

Таблица 16.26. Масса тела - классификация Всемирной организации здравоохранения, 2004 г.

Классификация ВОЗ, 2004 г.	ИМТ, кг/м^2
Недостаток веса	<18,50
Тяжелая кахексия	<16,00
Кахексия средней степени	16,00-16,99
Снижение веса	17,00-18,49
Норма	18,50-24,99
Избыточный вес	25,00-29,99
Ожирение	≥30,00
1-я степень	30,00-34,99
2-я степень	35,00-39,99
3-я степень	≥40,00

Выявление РПП и их лечение должны начинаться как можно раньше. Раннее начало лечения особенно важно для лиц с высоким риском угрожающего истощения, и такие пациенты должны иметь приоритет в лечении. РПП могут развиваться в любом возрасте, но наиболее высокий риск развития отмечается у подростков в возрасте от 13 до 17 лет. Учитывая, что диссимуляция выступает в качестве одного из диагностических критериев РПП, сбор анамнеза следует проводить как со слов пациента, так и со слов лиц из его ближайшего окружения.

При принятии решения о целесообразности обследования человека на наличие пищевых расстройств рекомендуется обращать внимание на следующие особенности поведения и состояния здоровья:

■ необычно низкий или высокий ИМТ и/ или масса тела для соответствующего возраста;

■ быстрая потеря веса (более 1 кг в неделю);

■ информация от членов семьи или других лиц о вызывающих беспокойство изменениях пищевого поведения;

■ преднамеренное снижение веса, вызываемое (поддерживаемое) самим больным путем применения физических методов и ЛС: вызывание рвоты, применение клизм, злоупотребление слабительными, мочегонными, использование подавляющих аппетит препаратов, периоды голодания и/или строгой ограничительной диеты, потребление избыточного количества жидкости; изнуряющие физические упражнения;

■ признаки психического нездоровья;

■ необоснованная озабоченность весом и/ или формой тела (частей тела), искаженный образ собственного тела, страх избыточного веса;

■ нарушения менструального цикла или другие эндокринные расстройства;

■ диспропорция роста и веса, задержка (прекращение) роста и полового созревания;

■ симптомы, свидетельствующие о недоедании, например, головокружение, сердцебиение, обмороки или бледность кожных покровов, слизистых оболочек;
■ необъяснимый дисбаланс электролитов или гипогликемия;

■ необъяснимые желудочно-кишечные симптомы;

■ стоматологическая патология (например, эрозии);

■ участие в мероприятиях, связанных с высоким риском нарушений пищевого поведения (например, профессиональные спорт и танцы, конкурсы красоты и т.д.).

При скрининговой оценке врачом-интернистом психического статуса целесообразно использование экспресс-опросников, направленных на выявление РПП [например, EDI «Анкета о расстройствах пищевого поведения» (Eating Disorder Inventory), «Опросник для скрининга расстройств пищевого поведения» (SCOFF), «Тест отношения к приему пищи EAT» (Eating Attitudes Test)], при этом не рекомендуется использовать единственный метод.

Признаки, которые могут указывать на недиагностированное РПП:

■ изменения в пищевых привычках;

■ затруднения при приеме пищи в присутствии посторонних;

■ сопротивление попыткам взвешивания и обследования;

■ обращение за помощью в связи с соматическими симптомами;

■ депрессия;

■ социальная изоляция и непосещение школы, пропуски работы;

■ поведение, вводящее в заблуждение, «секреты»;

■ ношение одежды, скрывающей тело;

- признаки повышенной энергичности, иногда возбуждение;
- озлобление или дистресс при попытке обсуждения вопросов, связанных с питанием;
- воровство (например, с целью приобретения еды);
- злоупотребление психоактивными веществами;
- чрезмерные физические нагрузки.

В ходе верификации диагноза и определения лечебно-реабилитационной тактики стратегически важно определить показания для неотложной госпитализации - к ним относятся:

1) критически низкая масса тела, стремительная потеря массы тела;

2) тяжелые соматические осложнения, в первую очередь сердечно-сосудистые и метаболические нарушения:
- выраженная ортостатическая гипотензия с увеличением ЧСС более чем на 20 в минуту и/или падением АД более чем на 20 мм рт. ст. за 1 мин после принятия вертикального положения;

- выраженные НР и нарушения проводимости сердца - брадикардия до 40 в минуту или тахикардия более 110 в минуту, удлинение интервала *Q-T;*

- нестабильность температуры тела;

- неукротимая рвота и др.;

3) выраженная психопатологическая симптоматика (суицидальные мысли и намерения, суицидальная попытка, психотические состояния и др. - статья 29 Закона РФ от 02.07.1992 №3185-I «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании»).

Требует отдельного внимания вопрос коморбидности (полиморбидности) нарушений пищевого поведения. В этом аспекте следует отметить, что от 50 до 90% лиц с РПП уже имеют сопутствующую психическую патологию к моменту манифестации РПП или обнаруживают ее при прослеживании в катамнезе. Среди психических заболеваний коморбидность и полиморбидность с РПП в первую очередь имеют депрессивные и тревожные расстройства, психопатии, а также синдром зависимости от алкоголя, наркотиков. РПП могут выступать как симптом соматического заболевания - например, компульсивное обжорство часто сопутствует СД, а психогенное переедание неизбежно приводит к ожирению. Сосуществование нарушений пищевого поведения и инсулинозависимого СД зачастую связано с чрезвычайными затруднениями в плане организации терапевтического процесса. В этом случае больные СД 1-го типа избегают приема инсулина с целью снижения массы тела, и среди таких пациентов описано раннее начало микрососудистых осложнений. Кроме того, отсутствие аппетита может быть одним из проявлений онкопатологии не только на терминальной стадии, но и на доклиническом этапе (например, рака яичников). Описаны случаи анорексии при болезни Лайма и эпилепсии.

Лечение

При оказании помощи лицам с РПП целесообразен междисциплинарный подход

с привлечением в первую очередь психиатра и/или психотерапевта, а также кардиолога, невролога, гастроэнтеролога, диетолога и иных специалистов в соответствии с клиническими показаниями.

Терапия РПП схематично представлена на рис. 16.4. Пациентам с РПП, характеризующимися перееданием, необходимо объяснить, что потеря лишнего веса

не является единственной целью лечения данного вида расстройства - необходимы также нормализация паттерна питания; достижение адекватного восприятия чувства голода и насыщения; коррекция биологических и психологических последствий РПП. Целью лечения РПП является достижение соответствующих показателей ИМТ. Нормализация веса - это ключ к поддержке других психологических, физических и качественных изменений жизни, необходимых для улучшения и поддержания состояния. Всем лицам с РПП рекомендуется обеспечить:

а) информационную поддержку о сути и причинах РПП, необходимости мониторинга веса, психического и физического здоровья, факторов риска;

б) вовлечение членов семьи и/или других близких.

По мере нормализации соматического и коррекции психического статуса с подбором терапии заболевания, вызвавшего нарушения в статусе питания, целесообразна ежегодная оценка физического и психического здоровья пациентов с РПП врачом-терапевтом в динамике: анализ жалоб (со слов больного и лиц из ближайшего окружения), массы тела, ИМТ, измерение АД, проведение соответствующих анализов крови, в том числе баланса электролитов, оценка риска развития соматических и психических заболеваний, ЭКГ, оценка минеральной плотности костей - у взрослых 1 раз в 2 года, у детей и подростков - 1 раз в год и последующее обсуждение вариантов лечения.

При наличии у пациентов РПП, сопровождающихся ожирением, при назначении медикаментозной терапии рекомендуется использовать препараты с учетом их возможного влияния на массу тела (табл. 16.27).

Рис. 16.4. Терапия расстройств пищевого поведения

Таблица 16.27. Препараты, связанные с увеличением веса и предложенные альтернативы («?» - противоречивые результаты исследований, отсутствие доказательств, источник - EES, 2015 г.)

Класс препаратов	Возможное увеличение веса	Альтернатива
Антипсихотики	Clozapine Risperidone Olanzapine	Ziprasidone Aripiprazole

	Quetiapine Haloperidol Perphenazine Quetiapine	
Антидепрессанты (трициклические)	Amytriptyline Doxepin Imipramine Nortriptyline Trimipramine Mirtazapine	(Bupropion) Nefazodone Fluoxetine (короткий период) Sertraline (<1 года)
Антидепрессанты (СИОЗС)	Fluoxetine? Sertraline? Paroxetine Fluvoxamine	См. выше
Класс препаратов	Возможное увеличение веса	Альтернатива
Антидепрессанты (ингибиторы МАО)	Phenylzine Tranylcypromine	См. выше
Антиконвульсанты	Carbamazepine Gabapentin Valproate	Lamotrigine? (Topiramate) (Zonisamide)
Сахароснижающие препараты	Insulin (увеличение веса зависит от типа инсулина и режимов введения) Sulfonylureas Thiazolidinediones Sitagliptin? Metiglinide	(Metformin) (Acarbose) (Miglitol) (Pramlintide) (Exenatide) (Liraglutide)
Оральные контрацептивы	Препараты с содержанием прогестерона	Другие методы контрацепции
Гипотензивные	α-Блокаторы? ББ?	ИАПФ? БКК? АРАII
Гормоны	Стероидные гормоны, прогестерон	Нет
АГП	Diphenhydramine? Doxepin? Cyproheptadine?	Деконгестанты Ингаляционные стероиды

Так, пациентам с АГ, СД 2 типа в качестве препаратов первой линии рекомендуются ИАПФ, ингибиторы рецепторов ангиотензина и БКК, а не β-АБ. В том случае, если пациенту с ожирением показаны β-АБ, то лучше применять карведилол, небиволол. Среди антидепрессантов препаратами выбора являются СИОЗС (в частности, флуоксетин), а из антипсихотических препаратов - зипрасидон и арипипразол. При назначении контрацептивной терапии женщинам с ИМТ >27 и сопутствующими заболеваниями или женщины должны быть хорошо информированы о вероятности увеличения веса на фоне применения оральных контрацептивов, а также возможно контрацептивного эффекта при ожирении. Однако убедительных доказательств изменения веса на фоне применения отдельных оральных или инъекционных контрацептивов нет. В тех случаях, когда пациенту показаны противовоспалительные препараты, предпочтение следует отдавать НПВП, в связи с тем, что ГК обычно ведут к увеличению веса. При назначении АГП следует помнить, что препараты с меньшим воздействием на центральную нервную систему ограничивают риск увеличения веса.

Глава 17. Аллергические заболевания

Указатель описаний ЛС

Блокаторы H_1-гистаминовых рецепторов

II поколение

Акривастин[с]

Азеластинг[с,м]

Цетиризин[с]

Дезлоратадин[с]

Эбастин[с]

Фексофенадин

Левоцетиризин

Меквитазин[рс]

Мизоластин[рс]

Рупатадин[с]

Биластин[с]

Левокабастин[м]

Олопатадин[м]

I поколение

Хлорфенирамин[рс] *Клемастин*[с] *Диметинден*[с] *Гидроксизин*

Глюкокортикоиды

Беклометазон[м]

Будесонид[м]

Флутиказон[м]

Флутиказона фуроат[м]

Мометазон[м]

Дексаметазон[с]

Метилпреднизолон[с]

Преднизолон[с]

Бетаметазон

Топические ингибиторы кальциневрина

Такролимус[м]

Пимекролимус[м] Кромоны

Кромоглициевая кислота

Деконгестанты

Оксиметазолин[м] *Ксилометазолин*[м]

Комбинированные антигистаминные препараты (блокаторы H_1-гистаминовых рецепторов + α-адреномиметик)

Диметинден + фенилэфрин[м]

Антихолинергические средства

Ипратропия бромид[м]

Иммунодепрессанты

Омализумаб[с] *Циклоспорин А*[с]

Алфа-адреномиметик

Нафазолин[м]

Антагонисты лейкотриенов

Монтелукаст[с]

Адрено-и симпатомиметики (α-, β-)

Эпинефрин[с]

Прессорные амины

Норэпинефрин[с] *Допамин*[с]

[м] - ЛС для местного применения.

[с] - ЛС для системного применения.

Аллергический ринит

Аллергический ринит (АР) - заболевание, характеризующееся наличием иммунологически обусловленного (чаще всего IgE-зависимого) воспаления СО носа, вызванного причинно-значимым аллергеном, и клинически проявляющееся ежедневно в течение не менее 1 ч двумя и более симптомами: обильной ринореей, затруднением носового дыхания, зудом в полости носа, повторяющимся чиханием и нередко аносмией.

Коды по МКБ-10.

J30 Вазомоторный и аллергический ринит. J30.1 Аллергический ринит, вызванный пыльцой растений.

J30.2 Другие сезонные аллергические риниты. J30.3 Другие аллергические риниты. J30.4 Аллергический ринит неуточненный.

Эпидемиология

Эпидемиологические исследования, проведенные в различных странах в начале XXI в., показали, что больные АР составляют 23-30% населения Западной Европы и 12-30% населения США.

Распространенность сезонного АР колеблется от 1 до 40%, круглогодичного - от 1 до 18%.

В России распространенность аллергических заболеваний колеблется от 3,3 до 35% и в среднем составляет 16,5%. По данным Н.И. Ильиной, распространенность АР в последней декаде XX в. в Москве составляла 12,5%, в Ленинградской области -

12,7%, в Брянской области - 15%, в Ростовской области - 19%, в Свердловской области - 24%, в Удмуртии - 21%. В различных регионах Восточной Сибири АР болеют от 7,3 до 19,8% детей и подростков.

Этиология

Этиологическим фактором круглогодичного АР являются аллергены домашней и библиотечной пыли, клещи домашней пыли *(Dermatophagoides pteronissimus, D. farinae, D. micriceras* и др.), эпидермис и выделения животных или птиц, аэроаллергены насекомых (отряды таракановых, чешуекрылых, прямокрылых, перепончатокрылых, ручейников), аллергены плесневых и дрожжевых грибов *(Alternaria spp., Penicillium spp., Aspergillus spp., Cladosporium spp., Candida spp.* и др.), реже - профессиональные (в том числе химические) аллергены, пищевые продукты и ЛС.

Этиологическим фактором сезонного АР являются пыльца деревьев, трав, аллергены плесневых и дрожжевых грибов *(Alternaria spp., Penicillium spp., Aspergillus spp., Cladosporium spp., Candida spp.* и др.).

Патогенез

АР относится к группе атопических заболеваний. В их основе лежит IgE-за-висимый (1-й немедленный) тип аллергической реакции. При контакте с аллергеном происходит сенсибилизация, сопровождающаяся гиперпродукцией В-клетками специфических IgE (реагинов) при участии различных цитокинов и Т-хелперов. Данный ответ иммунной системы на аллерген является генетически обусловленным. При повторном поступлении аллергена в организм происходят его связывание с IgE, фиксированными на рецепторах тучных клеток и базофилов, и последующий запуск активирующих сигналов, которые приводят к дегрануля-ции клеток-мишеней, высвобождению медиаторов и развитию аллергического воспаления. При обострении АР происходят гиперсекреция слизи и отек СО полости носа. Ранняя фаза аллергической реакции развивается в течение нескольких минут после воздействия аллергена. Через 4-6 ч у 50% больных наблюдается поздняя фаза аллергического воспаления.

Классификация

АР классифицируют по форме, характеру, тяжести течения, стадии заболевания. Формы АР:

■ сезонный АР, возникает при сенсибилизации к пыльцевым (поллиноз) и грибковым аллергенам: пыльце деревьев, злаковых и сорных трав, спорам грибов *Clados-porium, Penicillium, Alternaria* и др.;

■ круглогодичный АР, развивается у пациентов с сенсибилизацией к аллергенам клещей домашней пыли, библиотечной пыли, эпидермальным аллергенам животных и птиц, инсектным аллергенам (тараканы, комары), аллергенам плесневых грибов, профессиональным аллергенам.

Классификация международных согласительных документов по АР (EAACI// WAO, ARIA 2017), которой в настоящее время отдается предпочтение, предлагает разделять АР следующим образом.

По характеру течения:

■ интермиттирующий АР (симптомы беспокоят менее 4 дней в неделю или менее

4 нед в году);

■ персистирующий АР (симптомы беспокоят более 4 дней в неделю или более 4 нед в году).

По тяжести течения:

■ легкая степень тяжести АР (у пациента имеются лишь незначительные клинические проявления болезни, не нарушающие дневную активность и сон);

■ средней степени тяжести АР (симптомы нарушают сон пациента, препятствуют работе, учебе, занятиям спортом; качество жизни существенно ухудшается);

■ тяжелая форма АР (симптомы настолько выражены, что пациент не может нормально работать, учиться, заниматься спортом или проводить досуг и спать ночью, если не получает лечения).

По стадии течения АР подразделяется:

■ на стадию обострения;

■ стадию ремиссии.

Клиническая картина

Отмечаются заложенность носа, чихание, обильное отделяемое, зуд в полости носа. Часть больных в большей степени беспокоят ринорея (водянистый секрет) и чихание; в ночное время состояние может улучшаться. В других случаях сильнее выражена заложенность носа, назальный секрет при этом вязкий, тягучий, в ночное время состояние может ухудшаться; при длительном течении заболевания возникает аносмия.
Часто присутствует как назальная, так и бронхиальная гиперреактивность (уси-

ленный ответ на неспецифические раздражители, проявляющийся в виде обострения АР при контакте со средствами бытовой химии, с резкими запахами, табачным дымом, холодным воздухом, при смехе, плаче, физической нагрузке, изменении положения тела и др.). Типичные симптомы АР: ринорея, чихание, затруднение носового дыхания и зуд часто сочетаются с глазными симптомами, особенно у пациентов с повышенной чувствительностью к пыльцевым аллергенам.

У некоторых пациентов с сезонным АР при попадании в организм с пищевыми продуктами перекрестно-реагирующих антигенов развивается оральный аллергический синдром (симптомы орального аллергического синдрома развиваются в первые минуты после употребления свежих фруктов или овощей, реже - спустя 1-2 ч). Характерно появление отечности, покалывания, зуда и жжения в области языка, десен, нёба, губ, а также эритема-тозных элементов в периоральной области, на шее. Нередко наблюдаются усиление заложенности носа, насморк, чихание, явления конъюнктивита.

При АР возможны: храп, нарушение сна, сопение, гнусавость голоса, которые могут наблюдаться и при любых ринитах, сопровождающихся заложенностью носа.

При АР возможны: кашель, свистящие хрипы, заложенность в грудной клетке.

Диагностика

Аллергологический анамнез

Круглогодичный АР. Заболевание носит круглогодичный характер. Пациенты обнаруживают связь между возникновением симптомов и воздействием аллергена (контакт с шерстью животных, со старыми книгами, уборка помещения и др.). Симптомы заболевания присутствуют постоянно либо с эпизодическим ухудшением состояния или появляются лишь при контакте с причинным аллергеном. Заболевание может протекать без резких обострений, что не позволяет предположить причинно-значимый аллерген без проведения специфического аллергологическо-го обследования.

Возможно наличие других аллергических заболеваний (чаще аллергический конъюнктивит, БА, АД).

Сезонный АР. Заболевание носит четкий сезонный характер (симптомы появляются в один и тот же сезон года). Сезонность четко прослеживают при анализе дневника больного аллергическими заболеваниями.

Могут беспокоить симптомы конъюнктивита, БА, системных проявлений: утомляемость, отсутствие аппетита, депрессия, приступы мигрени. Характерный признак пыльцевой сенсибилизации - ухудшение состояния при выходе на улицу из помещения, в сухую ветреную погоду, во время пребывания в загородной зоне и других местах, где цветение более активное. Могут отмечаться различные реакции при использовании косметических средств и ЛС, содержащих экстракты растений, а также при употреблении в пищу продуктов, содержащих растительные компоненты, меда и т.д.

При наличии грибковой сенсибилизации обострение чаще возникает весной и осенью (для средней полосы России это время наиболее активного спорообразования грибковых микроорганизмов); симптомы могут сохраняться весь теплый период года, особенно при высоком уровне влажности.

Возможно ухудшение состояния при контакте с прелым сеном и травой, в период пребывания в сырых, плохо проветриваемых помещениях, при употреблении продуктов, подвергшихся ферментации, - пива, кваса, дрожжевого теста, сыра и другие.

Клинические проявления гиперчувствительности к клещевым аллергенам могут носить сезонный характер (весна и осень - периоды активного размножения клещей домашней пыли).

Наиболее часто АР сочетается с аллергическим конъюнктивитом, БА, АД, аллергической крапивницей. Нередко эти заболевания протекают длительно, без постоянной и выраженной симптоматики, а потому не являются столь беспокоящими пациента, как АР. Следует иметь в виду, что нередко не удается заподозрить ведущий причинно-значимый аллерген, поскольку у пациента имеется полисенсибилизация к аллергенам различных групп. Пациент может иметь сочетанную сенсибилизацию к аллергенам, с которыми он контактирует ежедневно, либо присутствующим в воздухе только в определенный сезон. В этом случае проявления ринита носят круглогодичный характер с сезонным ухудшением состояния. Затрудняет выявление аллергена и наличие гиперреактивности СО носа.

Риском развития АР является атопия, следует обратить внимание на наличие аллергических заболеваний у ближайших родственников - АР, БА, АД и на наличие других аллергических заболеваний у самого больного АР, неблагоприятные экологические, бытовые и производственные условия.

Физикальное обследование

Обращают на себя внимание затрудненное носовое дыхание, приступообразное чихание, постоянное обильное отделение водянистого секрета из полости носа; в случае присоединения вторичной инфекции выделяемый секрет может носить слизисто-гнойный характер.

Лабораторные исследования

Цитологическое исследование секрета из полости носа (мазок) на наличие эозинофилии (характерно увеличение относительного количества эозинофилов до 10% и более).

Общий анализ крови проводят с целью выявления эозинофилии (чаще обнаруживают в период обострения заболевания).

Обязательные инструментальные исследования

При передней риноскопии отмечают значительное количество водянистого секрета, резкий отек носовых раковин, ярко-красный цвет СО в период обострения сезонного АР, серый или цианотичный цвет - при круглогодичном АР, наличие характерной «мраморности» СО (симптом Воячека).

Дополнительные инструментальные исследования

Рентгенологическое исследование полости носа и ОНП.

КТ полости носа и ОНП.

Передняя риноманометрия.

Эндоскопическое исследование полости носа. Аппликационная проба с раствором эпинефрина 0,1% для демонстрации обратимости назальной обструкции.

Обязательные аллергологические исследования

Кожные тесты с небактериальными аэроаллергенами.

Дополнительные аллергологические и иммунологические исследования

Определение уровня общего и аллерген-специфических IgE в сыворотке крови.

Провокационные назальные тесты с небактериальными аэроаллергенами. Окончательный диагноз выставляют только после сопоставления результатов обследования с данными анамнеза заболевания.

Дифференциальная диагностика

АР дифференцируют с ринитом, вызванным анатомическими аномалиями строения носовой полости, или инфекционным ринитом.

Для неаллергического эозинофильного ринита характерно высокое содержание эозинофилов (до 80-90%) при цитологическом исследовании, при этом не удается выявить сенсибилизацию ни одним из методов аллергодиагностики, при риноскопии характерна бледная рыхлая отечная СО носа, возможно дальнейшее развитие полипоза.

При вазомоторном (идиопатическом) рините слизистая полости носа бледная, отечная; отделяемое из носа водянистого или слизистого характера, не имеется признаков атопии.

Ринит неаллергического характера может быть вызван патологией эндокринной системы, приемом медикаментов, психогенными факторами, беременностью и др.

Учитывают данные анамнеза и результаты клинического и аллергологического обследований, наличие сопутствующей патологии и прием медикаментов, которые могут привести к появлению симптомов ринита. Пациенты с подозрением на АР ведут дневник, в котором они ежедневно регистрируют выраженность симптомов, влияние условий окружающей среды на течение заболевания, а также указывают лекарственные препараты, которые были использованы в этот день. Анализ полученных из дневника сведений позволяет предположить аллергическую природу заболевания и причинный аллерген, эффект от применения препаратов. При сезонном течении необходимо сопоставить календарь цветения растений в данной климатической зоне с моментами появления и исчезновения симптомов у пациента. Основные алгоритмы дифференциальной диагностики показаны на рис. 17.1.

Рис. 17.1. Алгоритм дифференциальной диагностики аллергического ринита

Лечение

Цель лечения - полный контроль над симптомами АР.

Лечение в большинстве случаев проводят в амбулаторно-поликлинических условиях. Госпитализация в стационар показана при тяжелом и/или осложненном течении заболевания, а также при необходимости проведения ускоренного курса АСИТ.

Образовательные программы

Пациент или родители детей должны быть проинформированы о природе заболевания, причинах и механизмах ринита, симптомах и доступных методах лечения. Необходимо предоставить информацию о способах элиминации или ограничения контакта с аллергеном, лекарственной терапии. Эффективность терапии зависит от правильной техники использования препаратов местного применения, которой следует научить больного. Пациенты должны быть осведомлены о возможных осложнениях АР, в том числе синусита, среднего отита и сопутствующих заболеваниях, таких как БА. Пациенты должны иметь представление о том, как распознавать признаки осложнений, для своевременного обращения к врачам-специалистам, а также получить информацию о возможных негативных влияниях ринита на качество жизни и преимуществах соблюдения врачебных рекомендаций. Необходимо ориентировать больного на реалистичные ожидания и понимание того, что хронические заболевания не излечиваются, поэтому требуются долгосрочное врачебное наблюдение и рациональная терапия.

Немедикаментозное лечение

Для повышения эффективности лечения необходимо прекратить (или максимально сократить) дальнейший контакт пациента с причинными аллергенами. Больной в соответствии с его сенсибилизацией должен получить лечебно-профилактические рекомендации.

Медикаментозное лечение

Медикаментозное лечение АР включает симптоматическую терапию (купирование обострения и базисное лечение) и патогенетическое лечение - АСИТ (табл. 17.1).

Препараты для местного применения

В случае полной блокады носового дыхания за несколько минут до интраназально-го введения противоаллергических препаратов применяют стимуляторы адреноре-цепторов: нафазолин, или оксиметазолин, или ксилометазолин, по 2-3 инстилляции 2-4 р/сут. Длительность их применения составляет в среднем 3-5 сут, но не более 10 сут.

При обильной назальной секреции показаны антихолинергические препараты, содержащие ипратропия бромид по 2-3 дозы в каждый носовой ход 3 р/сут.

Не следует забывать, что при передозировке и постоянном (в течение нескольких месяцев, а иногда и лет) приеме стимуляторов-адренорецепторов наступает тахифилаксия, а также развивается ряд побочных эффектов и осложнений (гипертрофия носовых раковин, необратимые изменения СО носа, возможно развитие ряда системных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы).

При наличии легких и умеренных клинических проявлений ринита применяют кромоглициевую кислоту в виде интра-назального спрея в дозе 2,8 мг в каждый носовой ход 4-6 р/сут.

В качестве альтернативы применяют АГП в виде интраназальных средств: левокабастин по две инсуффляции в каждый носовой ход 2-4 р/сут, азеластин по одной инсуффляции в каждый носовой ход 2 р/сут.

Интраназальные глюкокортикоиды

Следует помнить, что АР и БА являются взаимозависимыми заболеваниями, поэтому своевременное и адекватное лечение АР, раннее назначение интраназальных ГК способствуют уменьшению интенсивности аллергического воспаления как в СО носа, так и в бронхах, и снижению уровня их гиперреактивности. *Беклометазон в дозе 400 мкг/сут, или мометазон в дозе 200 мкг 1-2 р/сут, или будесонид в дозе 100-200 мкг 2 р/сут, или флутиказон в дозе 200 мкг 1 р/сут либо 200 мкг 2 р/сут, флутиказона фуроат в дозе 110 мкг 1 р/сут.* Антигистаминные препараты Несмотря на эффективность пероraль-ных АГП I поколения, их применение не рекомендуется, если доступны препараты II поколения, учитывая седативные и антихолинергические свойства первых. Установлена низкая эффективность АГП I поколения по анализу эффективности затрат, стоимость лечения увеличивается из-за вызываемой ими седации. Целесообразно применять только безопасные АГП

II поколения, характеризующиеся благоприятным отношением эффективность/безопасность.

АГП (блокаторы H_1-рецепторов ги-стамина) II поколения: лоратадин, или цетиризин в дозе 10 мг/сут, или дезло-ратадин в дозе 5 мг/сут. Возможно применение эбастина в дозе 10-20 мг/сут, фексофенадина в дозе 120-180 мг/сут, или левоцетиризина в дозе 5 мг/сут, или рупатадина в дозе 10 мг/сут. В качестве альтернативной терапии могут ис-пользоватся блокаторы H_1-рецепторов гистамина I поколения: клемастин в дозе 1 мг 2-3 р/сут или хлоропирамин в дозе 25 мг 2-3 р/сут в течение 10 сут. В случае выраженной симптоматики первые несколько суток эти препараты применяют парентерально (в/м или в/в): клемастин в дозе 2 мг 1-2 р/сут, хлоропирамин в дозе 40 мг 1-2 р/сут. Отечественные АГП представлены препаратами: мебгидролин 0,1-0,3 г/сут; сек-вифенадина гидрохлорид[р] *по 0,05-0,1 г 2-3 р/день, хифенадина гидрохлорид*[р] *по 25-50 мг 2-4 р/день.*

Таблица 17.1. Лекарственные средства, предназначенные для лечения аллергического ринита - Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA), 2017 г. (на основе международного согласительного документа «Аллергический ринит и его влияние на астму»)

Группа	Непатентованное наименование	Механизм действия	Побочные эффекты	Комментарии
Пероральные блокаторы H_1-гистаминовых рецепторов	II поколение Акривастин. Азеластин. Цетиризин. Дезлоратадин. Эбастин♣. Фексофенадин. Левоцетиризин. Меквитазин[р]. Мизоластин[р]. Рупатадин. Биластин I поколение Хлорфенирамин[р]. Клемастин. Диметинден. Гидроксизин	Блокада H_1-гистаминовых рецепторов. Обладают антиаллергической активностью. Новые препараты можно назначать 1 р/день. Отсутствие тахифилаксии. Отсутствие седативной активности у большинства препаратов. Отсутствие антихолинергической активности. Отсутствие кардиотоксичности	II поколение Акривастин оказывает седативное действие. Меквитазин[р] оказывает антихолинергическое действие. Пероральный азеластин может вызвать седацию и имеет горький вкус. Биластин - незначительное седативное действие. I поколение Часто вызывают седацию и/или дают антихолинергический эффект	Пероральные антигистаминные средства II поколения имеют преимущества в связи благоприятным профилем по эффективности/безопасности и фармакокинетике. Быстро (<1 ч) уменьшают симптомы со стороны носа и глаз. Умеренно эффективны при заложенности носа
Местные блокаторы Hl-рецепторов (интраназальные, внутриглазные)	Азеластин. Левокабастин. Олопатадин	Блокатор H_1-рецепторов. Некоторая антиаллергическая активность у азеластина	Незначительные локальные побочные эффекты. Азеластин: горький вкус	Быстро (<30 мин) уменьшают симптомы со стороны носа и глаз
ИГК	Беклометазон. Будесонид. Флутиказон. Флутиказона фуроат. Мометазон	Уменьшают воспаление слизистой носа. Снижают гиперреактивность СО носа	Небольшие локальные побочные эффекты. Низкий риск системных побочных эффектов. Задержка роста возможна при применении бекломе-тазона только у маленьких детей	Отсутствие седативной активности у большинства препаратов. Отсутствие антихолинергической активности. Отсутствие кардиотоксичности
ИГК, комбинированные с блокаторами H_1-гистаминовых рецепторов	Флутиказон. Азеластин. Мометазон	Уменьшают воспаление СО носа. Снижают гиперактивность СО носа	Сухость и атрофия СО носа, назальные кровотечения	Сочетают преимущества топических АГП (быстрое начало действия) и топических ГК (выраженный противовоспалительный

				эффект, снижение гиперреактивности СО)
Антагонисты лейко-триенов	Монтелукаст	Блокируют рецепторы цисте-иниловых лейкотриенов. Антагонисты лейкотриеновых рецепторов ослабляют как	Имеют хорошую переносимость. Частота побочных эффектов сопоставима с таковой при приеме плацебо	Эффективны при рините и астме. Уменьшают все симптомы ринита и симптомы со стороны глаз. Терапевтический эффект монте-лукаста достигается после
Группа	Непатентованное наименование	Механизм действия	Побочные эффекты	Комментарии
		ранний (аллергическую реакцию немедленного типа), так и поздний (через 4-8 ч после воздействия аллергена) аллергический ответ. Особенно эффективны в устранении заложенности носа		первой дозы и поддерживается на протяжении 24 ч. Согласно инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата мон-телукаст, ограничений по длительности терапии АР нет
Местные кромоны (интраназальные, глазные капли)	Кромогликат[р]	Механизм действия изучен плохо	Небольшие местные побочные эффекты	Кромоны в форме глазных капель высокоэффективны. Интраназальные кромоны менее эффективны и оказывают короткое действие. Высокая безопасность
Интраназальные деконгестанты	Оксиметазолин. Ксилометазолин	Симпатомиметические средства. Уменьшают заложенность носа	При длительном лечении (более 10 дней) может развиться медикаментозный ринит	Лечение продолжают не более 10 дней, чтобы избежать развития медикаментозного ринита
Пероральные и парентеральные ГК	Дексаметазон. Метилпреднизолон. Преднизолон. Бетаметазон	Уменьшают воспаление слизистой носа. Снижают гиперреактивность	Часто наблюдаются системные побочные эффекты, особенно при парентеральном введении. Инъекции депо-препаратов могут вызвать атрофию ткани	По возможности пероральные и парентеральные ГК следует заменить интраназальными. Однако при наличии выраженных симптомов может потребоваться короткий курс системной ГК-терапии
Комбинированные АГП (блокаторы H_1-гистаминовых рецепторов+α-адреномиметик)	Диметинден + фенилэфрин	Симпатомиметические средства. Быстро уменьшают заложенность носа	При длительном лечении (более 10 дней) может развиться медикаментозный ринит	Лечение продолжают не более 10 дней, чтобы избежать развития медикаментозного ринита

Интраназальные антихолинергиче-ские средства	Ипратропия бромид **	Эффективны только при ринорее	Незначительные местные побочные эффекты. Практически не обладают системной анти-холинергической активностью	Эффективны при аллергическом и неаллергическом рините с ринореей

* Существует также сублингвальная быстродиспергируемая форма. ** В России зарегистрирован комбинированный препарат ипратромиум бромид с ксилометазолином (Ксимелин-Экстра*).

Антигистаминные системные препараты со стабилизирующим действием на мембраны тучных клеток: кетоти-фен в дозе 1 мг 2 р/сут, на протяжении до 3 мес.

Блокаторы рецепторов лейкотриенов

По эффективности монтелукаст по 10 мг/сут и зафирлукаст по 40 мг/сут превосходят плацебо, но уступают АГП и ИГК.

Системные глюкокортикоиды

В редких случаях больным с выраженными симптомами, которые не отвечают на лечение другими препаратами или не переносят интраназальные средства, может потребоваться системное применение ГК (например, преднизолон в начальной дозе 5-10 мг/сут перорально) в течение короткого срока. Длительное лечение пероральными ГК или их внутримышечное введение сопровождается хорошо известными системными побочными эффектами.

Базисная терапия

При сезонной форме предупреждающая противоаллергическая терапия должна быть назначена после проведения анализа данных о течении заболевания в предыдущий сезон (выраженность клинических проявлений, эффективность назначенных препаратов и результаты обследования) за 1-2 нед до предполагаемого сезонного обострения. Базисная терапия круглогодичного АР обеспечивает ста-

бильность состояния в условиях контакта с аллергеном.

В качестве базисной терапии при легком течении АР применяют следующие ЛС:

■ таблетированные формы блокаторов H_1-рецепторов гистамина;

■ предпочтительнее применение блокаторов H_1-рецепторов II поколения;

■ АГП со стабилизирующим действием на мембраны тучных клеток; препараты кромоглициевой кислоты.

При тяжелом и средней степени тяжести течении заболевания необходимо лечение интраназальными ГК. Перечень препаратов и дозировки указаны выше. Подбор и комбинирование препаратов базисной терапии проводят индивидуально с учетом тяжести заболевания, переносимости препаратов, условий жизни пациента.

Патогенетическое лечение

Патогенетический метод лечения АР - АСИТ.

Лечение осложнений

Лечение осложнений АР (гайморита, этмоидита, отита). В случае присоединения вторичной инфекции противоаллергическую терапию необходимо сочетать с

соответствующей антибактериальной, противовоспалительной и другими видами терапии, назначаемой отоларингологами.

Прогноз

Прогноз АР при адекватной терапии и профилактике, как правило, благоприятный.

Осложнения и побочные эффекты лечения

При назначении тех или иных ЛС необходимо учитывать возможное развитие побочных реакций. Поэтому при подборе ЛС для лечения АР важно учитывать сопутствующие заболевания пациента, условия его труда и быта (выполнение работы, требующей концентрации внимания, и т.д.).

Длительное (более 7-10 дней) интраназальное использование деконгестантов может приводить к изменениям СО полости носа, повышению ее сухости, гиперсекреции, редко - к отеку СО, появлению ГБ, тахикардии и другим побочным реакциям со стороны сердечно-сосудистой системы.

Топические ГК при длительном применении могут вызывать трофические изменения СО полости носа, носовые кровотечения, головокружение и ГБ.

Основная проблема, с которой приходится сталкиваться при назначении пациенту H_1-блокаторов I поколения, некоторых H_1-блокаторов II поколения и системных антигистаминных ЛС со стабилизирующим действием на мембраны тучных клеток, - это седативное действие ЛС, которое может в значительной степени сказываться на повседневной жизни пациента. В некоторых случаях антигистаминные ЛС I поколения могут вызывать сердцебиение, снижение АД, сухость слизистых, сгущение бронхиального секрета (что может негативно отразиться на состоянии больного, страдающего БА, бронхитом и заболеваниями с нарушением дренажной функции бронхов), диспепсические расстройства, а также нарушения функционирования других органов и систем. Помимо этого, применение H_1-блокаторов I поколения может приводить к развитию тахифилаксии. Применение некоторых H_1-блокаторов II поколения (терфенадина, астемизола - в настоящее время они выведены с рынка) может приводить к аритмии, особенно в случаях одновременного применения с системными противогрибковыми ЛС и макролидами.
При проведении АСИТ могут возникать местные и системные реакции, которые обусловлены высокой индивидуальной чувствительностью пациента или ошибками при проведении АСИТ.

Литература

1. Аллергология и иммунология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.

2. Аллергология и клиническая иммунология. Клинические рекомендации / Под редакцией акад. РАН Р.М. Хаитова, проф. Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 22-33.

3. Лопатин А.С., Чучуева Н.Д. Эпидемиология аллергического ринита в России и мире // Российский аллергологиче-ский журнал. 2013. № 2. С. 3-11.

4. Рациональная фармакотерапия аллергических заболеваний. Руководство для практикующих врачей / Под общей редакцией Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной, Т.В. Латышевой, Л.В. Лусс. М.: Издательство «Литтерра», 2007. С. 161-170.

5. Стандарт медицинской помощи больным с аллергическим ринитом неуточненным, острым аллергическим конъюнктивитом, ангионевротическим отеком и аллергической крапивницей (утв. Приказом МЗ и СР РФ от 4 сентября 2006 г., № 639).

6. Тактика диагностики и лечения аллергических заболеваний и иммунодефицитов. Практическое руководство. Под редакцией академика РАН Р.М. Хаито-ва. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 32-43.

7. Туровский А.Б., Мирошниченко Н.А., Кудрявцева Ю.С. Аллергический ринит: диагностика и лечение // РМЖ. 2011. № 24. С. 409-413.

8. Федоскова Т.Г. Особенности ведения больных круглогодичным аллергическим ринитом при острых респираторных вирусных инфекциях // РМЖ. 2011. № 8. С. 518-523.

Крапивница

Крапивница (от лат. *urtica* - крапива) - группа заболеваний, характеризующихся развитием зудящих волдырей и/или ангиоотеков.

Состояния, при которых волдыри являются симптомом [кожные тесты, аутовоспалительные синдромы (заболевания, вызванные мутациями в протеинкодирующих генах, играющих ведущую роль в регуляции воспалительного ответа), анафилаксия, наследственный ангиоотек и т. п.], не относятся к крапивнице.

Коды по МКБ-10.

L50 Крапивница.

L50.0 Аллергическая крапивница. L50.1 Идиопатическая крапивница. L50.2 Крапивница, вызванная воздействием низкой или высокой температуры. L50.3 Дермографическая крапивница. L50.4 Вибрационная крапивница. L50.5 Холинергическая крапивница. L50.6 Контактная крапивница. L50.8 Другая крапивница. L50.9 Неуточненная крапивница.

Эпидемиология

Распространенность крапивницы составляет 15-25% общей популяции. В большинстве случаев (60%) речь идет о единственном в жизни человека эпизоде острой крапивницы.

Распространенность хронической крапивницы в общей популяции составляет 0,1%. Около 20% больных хронической крапивницей могут жаловаться на появление волдырей в течение 20 лет. Средняя продолжительность хронической крапивницы у взрослых 3-5 лет. Женщины страдают в 2 раза чаще мужчин. У детей хроническая крапивница встречается редко.

Этиология

Возникновение гиперемированного волдыря с зудом связано с повышением проницаемости мелких сосудов сосочкового слоя кожи, расширением сосудов, периваскулярной инфильтрацией [эозинофилами, базофилами, нейтрофилами, Т-лимфоцитами ($CD4^+$)] в результате иммунных, неиммунных или неизвестных механизмов активации тучных клеток кожи и каскадом реакций вследствие дегрануляции тучных клеток. Иммунная активация тучных клеток может быть вызвана лекарствами (пенициллином, свиным инсулином, декстраном), пищевыми продуктами (орехами, морепродуктами, яйцами, молоком), ужалением (осами, пчелами, шершнями), контактным путем (латекс); IgG-аутоантителами к IgE-рецепторам (при аутоиммунной крапивнице; С3а-, С5а-иммунными комплексами анафилотоксинообусловленными (при РА, СКВ, синдроме Шегрена, уртикарном васкулите, ГВ и гепатите С, сывороточной болезни).

Классификация

Крапивницу классифицируют по продолжительности течения, типам и подтипам. У одного больного могут быть две разные формы крапивницы и более. Для острой крапивницы характерно развитие волдырей и/или ангиоотеков в период менее 6 нед. В настоящее время появляются объяснения причин развития хронической спонтанной крапивницы, поэтому появилась фраза «...вследствие известных и неизвестных причин».

Физическая крапивница может протекать хронически, поэтому эти формы включены в классификацию хронической крапивницы. В течении разных форм крапивницы есть особенности, например, замедленная крапивница от давления представляет собой отек в месте давления, развивающийся через несколько часов после воздействия индуцирующего фактора.

Иногда у пациентов с хронической крапивницей развиваются изолированные отеки без волдырей.

В практической деятельности российские врачи используют две классификации [классификация, описанная в Российском национальном согласительном документе по крапивнице/ангиоотеку от 2013 г., и классификация, изложенная в Европейском согласительном документе по крапивнице/ангиоотеку от 2018 г. (табл. 17.2)]. Принципиальных различий в обеих классификациях нет.

Крапивница может быть симптомом заболеваний, указанных в табл. 17.3.

При подозрении на эти заболевания требуется проведение дифференциальной диагностики.

Таблица 17.2. Европейская классификация хронической крапивницы

Хроническая спонтанная (идиопатическая) крапивница	Индуцируемая крапивница
Появление волдырей и/или ангиоотеков в период от 6 нед и более вследствие известных* и неизвестных причин	Симптоматический дермографизм**. Индуцируемая холодом***. Крапивница от давления****. Солнечная крапивница. Индуцируемая теплом*****. Вибрационный ангиоотек. Холинергическая крапивница. Контактная крапивница. Аквагенная крапивница

Примечание. * Например, аутореактивная вследствие наличия аутоантител, активирующих тучные клетки. ** Форма, известная как дермографическая крапивница. *** Известная как холодовая контактная крапивница. **** Известная как замедленная крапивница от давления. *****Известная как тепловая контактная.

Клиническая картина

Клинические проявления разных видов крапивницы однотипны - это волдырь с центральным отеком разных размеров, окруженный рефлекторной эритемой, сопровождающийся выраженным кожным зудом. Волдыри бесследно исчезают в течение 1-24 ч. В 50% крапивница сопровождается быстроразвивающимся ангиоотеком глубоких слоев дермы, подкожной клетчатки и подслизистого слоя. Для ангиоотека характерно чувство распирания и болезненности чаще, чем зуд. Эритема может отсутствовать. Разрешение ангио-отека происходит в период до 72 ч.

Таблица 17.3. Заболевания, исторически относившиеся к крапивнице, и синдромы, включающие крапивницу/ангиоотек

Пигментная крапивница (мастоцитоз)
Уртикарный васкулит
Семейная холодовая крапивница (васкулит)
Негистаминергический ангиоотек (например, НАО)
Анафилаксия, индуцируемая физической нагрузкой
Криопирин-ассоциированные синдромы (CAPS; уртикарные высыпания, рецидивирующая лихорадка, артралгия или артрит, воспаление глаз, слабость, ГБ), такие как семейный холодовой аутовоспали-тельный

синдром (fCAS), синдром Muckle-Wells (крапивница-глухота-амилоидоз), неонатальные мультисистемные воспалительные заболевания (NoMID). Синдром Schnitzler's (рецидивирующие уртикарные высыпания, моноклональная гаммапатия, рецидивирующая лихорадка, боли в мышцах и костях, артралгии, артриты, лимфаденопатия)	
Синдром Gleich's (эпизодический ангиоотек с эозинофилией)	
Синдром Well's (гранулематозный дерматит с эозинофилией)	
Буллезный пемфигоид (фаза до формирования буллы)	

Диагностика

Диагностика крапивницы не требует лабораторного подтверждения (в отличие от диагностики причин крапивницы). Учитывая неоднородность крапивницы, обследование следует начинать с детального изучения анамнеза и физикального исследования, а также основных лабораторных методов, позволяющих исключить тяжелые системные заболевания. Специальные провокационные пробы, например, диета, содержащая псевдоаллергены, и лабораторные тесты помогают выявить причины хронической спонтанной крапивницы, однако они малоинформативны при физической крапивнице и других типах крапивницы, вызванных внешними факторами. Расширенное диагностическое обследование, направленное на выяснение причины крапивницы, обосновано у пациентов с длительно сохраняющейся, тяжелой и/или персистирующей крапивницей. Причиной крапивницы могут быть заболевания и состояния, ассоциированные с хронической крапивницей: аутоиммунный тиреоидит, вирусные инфекции (ГА и ГВ), бактериальные инфекции (например, заболевания ЖКТ, вызванные *Helicobacter pylori),* паразитарные инвазии, неинфекционные хронические воспалительные процессы (гастрит, рефлюкс, эзофагит, холецистит), неспецифическая пищевая гиперчувствительность или атопия, аутоиммунные заболевания.

Анамнез

Сбор анамнеза предполагает выяснение следующих данных.

1. Описание элементов пациентом (вид, размер, локализация элементов, длительность сохранения элемента, наличие зуда, боли и т.д.).

2. Наличие и/или отсутствие ангиооте-ков и их локализация.

3. Начало заболевания, длительность данного эпизода крапивницы.

4. Эффективность H_1-антигистаминных ЛС. Характер и эффективность предшествующего лечения.

5. Цикличность появления элементов (время суток, связь с менструальным циклом).

6. Связь обострения с приемом ацетилсалициловой кислоты, и/или НПВП, или ИАПФ, или других ЛС.

7. Стресс.

8. Наличие атопических заболеваний, крапивницы в личном и семейном анамнезе.

9. Наличие физических стимулов обострения крапивницы.

10. Выявление предшествующих или настоящих хронических или острых заболеваний, перенесенных хирургических вмешательств, переливания крови и ее компонентов, выезда в регионы с высоким риском заражения инфекционными или паразитарными заболеваниями, посещение ресторана.

11. Связь обострений с приемом пищи.

12. Профессиональная деятельность, хобби.

13. Результаты ранее проведенного обследования и лечения.

14. Качество жизни, связанное с крапивницей.

Физикальное обследование

1. Диагностика крапивницы визуальная. Лабораторное подтверждение требуется только для выявления причины заболевания.

2. Волдырь при крапивнице имеет три характерных признака:

- центральный отек разных размеров, почти всегда окруженный рефлекторной эритемой;

- зуд, иногда ощущение жжения;

- обратимость, волдырь исчезает бесследно в течение 1-24 ч.

3. Ангиоотек характеризуется следующими признаками:

- быстроразвивающийся отек глубоких слоев дермы, подкожной клетчатки и подслизистого слоя;

- чувство распирания и болезненности чаще, чем зуд;
- эритема может отсутствовать;

- разрешение в период до 72 ч.

4. Резидуальная гиперпигментация, особенно на голенях, указывает на уртикарный васкулит, буллезные элементы заставляют думать о буллезном пемфигоиде и герпетиформном дерматите. Красновато-коричневые пятна, превращающиеся в волдыри после расчесывания, указывают на пигментную крапивницу. Пальпируемая пурпура на нижних конечностях часто сопровождает васкулит.

5. Выявление клинических признаков атопии (бронхоспазм, ринит, конъюнктивит).

6. Измерение АД, ЧСС.

7. Измерение температуры тела.

8. Определение размеров периферических лимфатических узлов, печени, селезенки.

9. Аускультация легких, сердца.

10. Пальпаторное исследование брюшной полости.

Клинико-лабораторные исследования

Не рекомендуется проводить интенсивное скрининговое обследование всех пациентов с крапивницей для выявления причин заболевания.

Не рекомендуется проводить обследование в случае острой крапивницы, за исключением случаев указания в анамнезе на провоцирующий фактор. В 95% случаев острая крапивница самостоятельно купируется в течение 2 нед и достаточно эффективно лечится АГП (в тяжелых случаях может потребоваться применение ГК).

Обследование при хронической крапивнице показано для выявления причины заболевания. В случае хронической спонтанной крапивницы рекомендуется ограниченный спектр обязательного обследования (сильная рекомендация/клинический консенсус) (табл. 17.4). Спектр диагностики, кроме рутинных методов обследования, диктуется клинической ситуацией и анамнезом пациента.

Рекомендуется ограничить рутинные диагностические тесты при индуцируемой крапивнице до выявления порога провоцирующего фактора. Тесты при подозрении на физическую крапивницу рассмотрены в табл. 17.5.

Клинически значимые находки могут служить основанием для сокращения объема обследования в случае положительного ответа на терапию.

Оценка активности

Оценка активности крапивницы рекомендуется для использования в клинической и исследовательской деятельности. Для этой цели используется простая балльная система - UAS 7 (Urticaria Activity Score 7) или индекс активности крапивницы для оценки тяжести заболевания и результатов лечения спонтанной крапивницы. UAS 7 предполагает суммарную оценку основных симптомов заболевания (количество высыпаний и интенсивность зуда) самим пациентом каждые 24 ч за 7 последовательных дней (табл. 17.6).

Эта оценка удобна для пациента и врача и позволит объективно оценить состояние пациента и его индивидуальный ответ на проводимую терапию.

Таблица 17.4. Рекомендуемые диагностические тесты у пациентов со спонтанной крапивницей

Тип	Подтип	Обязательное диагностическое обследование	Расширенное диагностическое обследование
Спонтанная	Острая спонтанная	Не показано	Не показано
	Хроническая спонтанная	Клинический анализ крови, СОЭ, СРБ	Тесты для исключения инфекционных заболеваний (например, *Helicobacter pylori),* паразитарной инвазии; атопии; гормонов ЩЖ и АТ к структурам ЩЖ; тесты для исключения физической крапивницы, с лекарствами, пищевые оральные; тест с аутологичной сывороткой; триптаза; кожная биопсия; D-димер; ANA; C3/C4 компоненты комплемента; белковые фракции

Таблица 17.5. Рекомендуемые диагностические тесты у пациентов с индуцируемой крапивницей

Тип	Подтип	Обязательное диагностическое обследование	Расширенное диагностическое обследование в зависимости от анамнеза и проведения дифференциальной диагностики
Индуцируемая крапивница	Холодовая	Холодовой провокационный тест и определение порога чувствительности*	Клинический анализ крови и СОЭ/ СРБ, криопротеины для исключения других заболеваний, особенно инфекционных
	Замедленная крапивница от давления	Тест с давлением и определение порога чувствительности	Нет
	Тепловая	Тепловой провокационный тест и определение порога чувствительности*	Нет
	Солнечная крапивница	Ультрафиолетовый и видимый свет разной длины волны и определение порога чувствительности	Исключить другие фотодерматозы
	Симптоматический дермографизм	Механическое воздействие (например, нанесение штрихов шпателем) и определение порога чувствительности	Клинический анализ крови, СОЭ/ СРБ
	Вибрационная крапивница	Провокационный тест, например, с лабораторным вибратором	Нет

	Аквагенная крапивница	Влажная одежда, температура тела на 20 мин	Нет
	Холинергическая крапивница	Физическая нагрузка и горячая ванна	Нет
	Контактная крапивница	Кожные провокационные тесты (Prick/patch тесты)	Нет

Примечание: необходимо отменить антигистаминные ЛС за 48 ч до проведения тестов. *Определение температурного порога чувствительности проводится с помощью прибора Temp-test, порога чувствительности при дермографической крапивнице с помощью дермографометра, недоступных в рутинной практике российских врачей.

Разработан календарь крапивницы, с помощью которого проводится мониторинг течения крапивницы, влияния факторов и триггеров на симптомы заболевания, контроль приема ЛС (Приложение 1). Документы в настоящее время находятся в стадии валидации в России.

Эта балльная оценка активности не может быть использована для оценки активности физической крапивницы и изолированных ангиоотеков (Приложение 2).

Помимо оценки активности заболевания, представляется важным оценивать качество жизни у пациентов с крапивницей и ангиоотеками - DLQI (Приложение 3), CU-Q2oL и AE-QoL (сильная рекомендация/клинический консенсус) (документы в настоящее время находятся в стадии валидации в России).

Таблица 17.6. Оценка активности крапивницы (UAS 7) за 7 дней

Балл	Волдыри (степень проявлений)	Зуд (степень проявлений)
0	Нет	Нет
1	Легкая (<20 волдырей/24 ч)	Легкая (присутствует, но не причиняет беспокойства)
2	Средняя (20-50 волдырей/24 ч)	Средняя (беспокоит, но не влияет на дневную активность и сон)
3	Интенсивная (>50 волдырей/24 ч или большие сливающиеся волдыри)	Интенсивная (тяжелый зуд, достаточно беспокоящий, нарушающий дневную активность и сон)

Сумма_баллов за сутки - от 0 до 6, за неделю - максимум 42 балла.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику крапивницы проводят со следующими заболеваниями:

■ начальной уртикарной стадией буллезного пемфигоида;

■ чесоткой и другими реакциями на членистоногих;

■ фигурной эритемой;

■ синдромом Свита;

■ стойкой возвышающейся эритемой;

■ полиморфными высыпаниями беременных и гестационным пемфигоидом.
Дифференциальная диагностика проводится в случае нетипичных кожных элементов (отсутствие зуда, длительное сохранение волдыря, явления резидуальной гиперпигментации, наличие наряду с волдырями других кожных элементов), периодического повышения температуры тела до фебрильных цифр, присутствия других признаков аутовоспалительных симптомов.

В случае ангиоотека без крапивницы необходимо исключить брадикининопосредованные ангиоотеки, вызванные ИАПФ или блокаторами рецепторов к ангиотензину II, или наследственные или приобретенный ангионевротический отек, связанный с

дефицитом ингибитора С1-эстеразы. Длительно сохраняющиеся отеки губ могут быть связаны с синдромом Мелькерссона- Розенталя, гранулематозного хейлита.

При синдроме верхней полой вены и микседеме может наблюдаться отек лица и шеи, однако в данной ситуации ангиоо-тек обратим только при лечении основного заболевания.

Лечение

Цель лечения

Рекомендуется достижение полного контроля симптомов крапивницы.

Показания к госпитализации

■ Ангиоотек в области гортани с риском асфиксии.

■ Все случаи анафилактической реакции, сопровождающиеся крапивницей.

■ Тяжелые формы обострения хронической крапивницы и ангионевротического отека, торпидные к амбулаторному лечению.

Основные принципы лечения

■ Элиминация и устранение причин и триггеров.
■ Симптоматическая терапия, направленная на снижение высвобождения медиаторов тучными клетками и реализацию эффектов этих медиаторов.

■ Индукция толерантности. Элиминация и устранение причин и триггеров

Поиск и доказательство причастности подозреваемой причины и триггера сложны, ремиссия крапивницы после их устранения может быть спонтанной, но не вследствие проведенных мероприятий.

Лекарства

Подозреваемые ЛС должны быть исключены и/или заменены на медикаменты других групп. ЛС могут быть причиной и/ или провоцирующим фактором (например, ИАПФ, НПВП).

Физические факторы

Избегать условий, при которых возникает перегревание: слишком теплая одежда, чрезмерная физическая нагрузка, употребление горячих блюд и напитков и т. п.

В случае замедленной крапивницы от давления и дермографической крапивницы отказаться от тесной одежды, от переноса тяжелых грузов, расширить лямки рюкзака, чтобы уменьшить давление на поверхность кожи, избегать длительных пеших походов в случае отеков стоп и т.п.

Избегать условий, при которых возникает охлаждение: слишком легкая одежда, употребление холодных напитков, пищи, длительное пребывание на холоде. При солнечной крапивнице избегать прямого воздействия солнца, ношения открытой одежды, отказаться от отдыха в регионах с высокой инсоляцией, использовать местные фотозащитные средства.

Терапия инфекционных агентов и воспалительных процессов

Выявленные воспалительные процессы у больного хронической крапивницей требуют лечения по показаниям, как и у любого другого пациента. Вопрос о эрадикации инфекционных агентов, например *H. pylori,* у пациентов с хронической крапивницей остается открытым. До сих пор не подтверждена четкая связь выявляемых инфекционных агентов с развитием и поддержанием крапивницы. Выявленная

паразитарная инвазия у пациента с хронической крапивницей требует лечения. В каждом случае решение принимается индивидуально.

Диета

В случае доказанной пищевой аллергии рекомендуется избегать употребления в пищу виновных продуктов. Устранение из пищевого рациона выявленных аллергенов приводит к улучшению через 24-48 ч.

У пациентов с ежедневной или почти ежедневной крапивницей рекомендуется включение гипоаллергенной диеты в план расширенного обследования.

В случае псевдоаллергической реакции улучшение на фоне гипоаллергенной диеты наступает через 3 нед.

Индукция толерантности

Возможна при холодовой, холинергической, солнечной крапивницах.

Эффект сохраняется недолго, поэтому требуется длительное воздействие триггерного фактора, что не всегда поддерживается пациентами.

Медикаментозное лечение острой и хронической крапивницы

Комментарии.

Мы рекомендуем придерживаться алгоритма, изображенного на рис. 17.2, при симптоматическом лечении хронической спонтанной крапивницы.

Терапия первой линии обоснована доказательствами высокого качества, характеризуется низкой стоимостью, высокой доступностью, очень хорошим профилем безопасности, очень хорошими доказательствами эффективности.

H_1-антигистаминные ЛС - основные средства для лечения крапивницы.

Рекомендуется использовать H_1-анти-гистаминные препараты II поколения в качестве препаратов первой линии лечения крапивницы.

■ Рекомендуется применение H_1-антигис-таминных препаратов II поколения в качестве терапии первой линии, а не

других лицензированных препаратов для лечения хронической крапивницы.

■ H_1-антигистаминные препараты II поколения рекомендуется принимать в минимально необходимой дозе регулярно, а не по потребности.

■ При отсутствии особых показаний у пациентов с крапивницей мы не рекомендуем стандартную практику применения седативных АГП I поколения. Терапия второй линии обоснована доказательствами высокого качества, характеризуется низкой стоимостью, хорошим профилем безопасности, хорошими доказательствами эффективности.

■ Рекомендуется пробовать повышение дозы H_1-антигистаминных препаратов II поколения до четырехкратной, следуя алгоритму лечения пациентов с хронической крапивницей.

Рис. 17.2. Алгоритм терапии хронической крапивницы

Необходимо помнить, что повышение дозы H_1-антигистаминных препаратов II поколения не зарегистрировано (за исключением фексофенадина - в 1,5 раза и эбастина - в 2 раза). Дальнейшее увеличение дозы H_1-антигистаминных препаратов II поколения в случае отсутствия эффекта четырехкратно увеличенной дозы не рекомендовано.

■ Рекомендуется увеличивать дозу одного H_1-антигистаминного средства, а не комбинировать разные H_1-антигистаминные препараты.

■ Предлагается использовать терапию первой линии и увеличение дозы H_1-антигистаминных препаратов для лечения детей с учетом возраста и веса. *Комментарий:* в РФ практика увеличения дозы H_1-антигистаминных препаратов для лечения детей не распространена.

Терапия третьей линии. Препараты добавляются к H_1-антигистаминным средствам.

Омализумаб

■ Рекомендуется добавить омализумаб к терапии H_1-антигистаминными средствами II поколения.

В предыдущем согласительном документе омализумаб предлагался как дополнение к H_1-антигистаминной терапии современными препаратами в качестве четвертой линии терапии. Настоящая рекомендация поддержана высококачественными плацебо-контролируемыми двойными-слепыми РКИ, показавшими эффективность и безопасность омализумаба. Препарат рекомендуется назначать пациентам, не отвечающим на четырехкратные дозы H_1-антигистаминных современных средств.

В мире и в России омализумаб (Ксолар♠) зарегистрирован для лечения хронической спонтанной крапивницы в 2014 г. Характеризуется очень хорошим профилем безопасности, очень хорошей эффективностью, высокой стоимостью. Циклоспорин А

■ Рекомендуется добавить циклоспорин А к терапии H_1-антигистаминными средствами II поколения. Циклоспорин А характеризуется средним профилем безопасности, хорошей эффективностью, стоимостью от высокой до средней. Назначение препарата требует постоянного контроля функции печени, почек, АД. Не рекомендуется длительная терапия циклоспорином А (более 3 мес).

Монтелукаст

■ Предлагается добавить монтелукаст к терапии H_1-антигистаминными средствами II поколения.

Препарат характеризуется хорошей безопасностью, низкой эффективностью, низкой стоимостью.

Короткий курс СГК

■ Не рекомендуется использование длительных курсов СГК для лечения хронической крапивницы.

■ Предлагается проведение короткого курса СГК как терапия третьей линии или лечение тяжелого обострения.

ГК характеризуются широкой доступностью, хорошим профилем безопасности (только для короткого курса), хорошей эффективностью только во время лечения, низкой стоимостью. В отдельных ситуациях специалист может принять решение о проведении длительного лечения ГК пациента с хронической крапивницей.

Важно! Все указанные ЛС для лечения крапивницы, кроме H_1-антигистаминных, омализумаба и ГК, применяются не по зарегистрированным показаниям *(off label),* включая увеличение дозы H_1-антигистаминных средств. При необходимости назначения препаратов по незарегистрированным показаниям, дозам, возрастным ограничениям требуется обосновать назначение, предложить пациенту или его законному представителю подписать информированное согласие, объяснив пользу и риски такого назначения, обсудить назначение на заседании лечебного совета учреждения.

Несмотря на рекомендации применения H_1-антигистаминных средств II поколения для лечения пациентов с хронической крапивницей, в практической деятельности имеет место применение H_1-антигистаминных средств I поколения. Врачи должны помнить о побочных эффектах препаратов этой группы и осмотрительно использовать эти средства, учитывая клиническую ситуацию. Мы предлагаем применять то же лечение первой линии хронической спонтанной крапивницы у беременных и кормящих женщин.
Не рекомендовано применение H_1-антигистаминных средств I поколения беременными женщинами. Современные не-седативные H_1-антигистаминные средства применяются в качестве терапии первой линии крапивницы у беременных. Прием этих препаратов связан с допустимым риском. Эти средства относятся к категории B (исследования на животных не выявили риски отрицательного воздействия на плод, но не проводились адекватные хорошо контролируемые исследования у беременных женщин). В настоящее время нет данных о врожденных дефектах у детей женщин, принимавших современные H_1-антигистаминные средства во время беременности. С учетом соблюдения принципа безопасности применения препаратов при беременности и грудном вскармливании предлагается использовать лоратадин с возможной экстраполяцией на дезлора-тадин и цетиризин с экстраполяцией на левоцетиризин. Все H_1-антигистаминные средства обнаруживаются в грудном молоке в низких концентрациях. Исследования по безопасности повышенных доз современных H_1-антигистаминных средств, принимаемых беременными и кормящими женщинами, не проводились.

Согласно Европейскому консенсусу, H_1-антигистаминные средства I поколения могут быть осмотрительно использованы в том случае, когда симптомы сохраняются, несмотря на использование современных антигистаминных средств II поколения.

Применение H_1-антигистаминных средств I поколения непосредственно перед родами может вызвать угнетение дыхания и другие нежелательные явления

у новорожденных (наиболее безопасные препараты I поколения - хлорфенирамин[р] и дифенгидрамин).

Препараты следующих этапов применяются с учетом индивидуальных показаний, оценки «риск-польза» для беременной женщины и плода, тератогенности и эмбриотоксичности.
С учетом расширения показаний для назначения омализумаба при хронической спонтанной крапивнице обсуждается вопрос о возможном его применении при беременности. Результатом анализа исходов беременностей 169 женщин с тяжелой БА, применявших омализумаб во время беременности, явилось отсутствие различий в развитии больших врожденных аномалий, преждевременных родов, низкого веса плода по сравнению с этими данными в популяции родивших женщин с БА.

Предлагается применять тот же лечебный алгоритм у беременных и кормящих женщин (слабая рекомендация/клинический консенсус).

Антигистаминные ЛС, применяемые для лечения крапивницы/ангиоотека: *дезлоратадин 5 мг/сут, левоцетиризин 5 мг/сут, лоратадин 10 мг/сут, фексофенадин 120-180 мг/сут, це-тиризин 10 мг/сут, эбастин 10-20 мг/сут, рупатадин 10 мг/сут, клемастин 1 мг 2 р/сут внутрь, 2 мг 2 р/сут парентерально, хлоропира-мин 25-50 мг/сут внутрь, 20-40 мг (1-2 мл 2% р-ра), дифенгидрамин 25-50 мг каждые 4-6 ч, 20-50 мг 1-2 р/сут парентерально, гидроксизин 25-50 мг каждые 6 ч, ципрогептадин 2-4 мг каждые 6-8 ч, сехифенадин 50-100 мг 2-3 р/сут, хифенадин 25-50 мг 3-4 р/сут.*

Прогноз

■ Острая спонтанная крапивница в большинстве случаев остается единственным эпизодом в жизни пациента.

■ У 50% больных с хронической рецидивирующей крапивницей наступает спонтанная ремиссия.

■ Для хронической крапивницы характерно волнообразное течение без прогрессирующего ухудшения.

■ АГП эффективны у 40-60% пациентов с хронической идиопатической (спонтанной) крапивницей.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Побочные эффекты лечения определяются побочными эффектами применяемых ЛС.

Литература

1. Аллергология и клиническая иммунология. Клинические рекомендации / Под редакцией акад. РАН Р.М. Хаитова, проф. Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 214-241.
2. Рациональная фармакотерапия аллергических заболеваний. Руководство для практикующих врачей / Под общей редакцией Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной, Т.В. Латышевой, Л.В. Лусс. М.: Издательство «Литтерра», 2007. С. 161-170.

3. Тактика диагностики и лечения аллергических заболеваний и иммунодефицитов. Практическое руководство. Под редакцией академика РАН Р.М. Хаитова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 69-80.

4. Maurer M., Church M.K.,Goncalo M. et al. Management and treatment of chronic urticaria (CU) // JEADY. 2015. Vol. 29, Suppl. 3. P. 16-32.

5. Sussman G. et al. Omalizumab Retreatment of Patients swiht Chronic Idopathic Urticaria/ Spontaneous Urticaria (CIU/CSU) Following Return of Symptoms: Primary Results of the OPTIMA Study // SKIN J. Cutan. Med. 2017. Vol. 1, N 3.1. P. s127.

5. Wedi B., Wieczorec D., Raap U., Kapp A. // Urticaria JDDG November 2014. Vol. 12. P. 997-1009.

Анафилактический шок

Анафилаксия - тяжелая, угрожающая жизни генерализованная или системная реакция гиперчувствительности, которая развивается быстро и может привести к смерти.

Анафилаксия имеет три степени тяжести в зависимости от клинической картины.

Анафилактический шок (АШ) является наиболее тяжелым клиническим проявлением анафилаксии, связанным с высокой летальностью. Это острая, тяжелая, системная, угрожающая жизни реакция гиперчувствительности, сопровождающаяся выраженными нарушениями гемодинамики (согласно международным рекомендациям (WAO): снижение САД ниже 90 мм рт.ст. или на 30% исходного уровня), приводящими к недостаточности кровообращения и гипоксии во всех жизненно важных органах.

Коды по МКБ-10.

T78.0 Анафилактический шок, вызванный патологической реакцией на пищу.

T78.2 Анафилактический шок неуточненный.

T80.5 Анафилактический шок, связанный с введением сыворотки.

T88.6 Анафилактический шок, обусловленный патологической реакцией на адекватно назначенное и правильно примененное лекарственное средство.

Эпидемиология

Среди всех анафилактических реакций частота АШ составляет 4,4%. У пациентов, страдающих аллергическими заболеваниями, частота развития АШ выше. Наиболее частой причиной АШ является введение различных ЛС (20,8%): НПВС (у женщин встречается в 5 раз чаще, чем у мужчин), антибактериальных ЛС (в частности, АШ на введение пенициллина встречается с частотой 0,002%), анестетиков, гетерологичных сывороток, вакцин. Помимо ЛС, АШ могут вызывать яды перепончатокрылых (в общей популяции - от 0,8 до 3,3%, у пчеловодов - от 15 до 43%), пищевые, пыльцевые и некоторые бактериальные аллергены, латекс (0,3% в общей популяции) и др.

Этиология

АШ является клиническим проявлением анафилаксии, обусловленной сенсибилизацией к различным аллергенам, среди которых ЛС (чаще всего антибиотики и НПВС), яды перепончатокрылых (пчел, ос и др.), пищевые аллергены (у детей до 3 лет - куриное яйцо, молоко, соя, у лиц более старшего возраста - арахис, ракообразные, рыба), пыльцевые аллергены, некоторые бактериальные аллергены, гетерологичные сыворотки и вакцины, в редких случаях АШ развивается у людей с гиперчувствительностью к латексу.

Развитие анафилактоидной реакции возможно при введении декстрана, рентгеноконтрастных средств, местных анестетиков, наркотических ЛС, миорелак-сантов.

Патогенез

АШ является тяжелым проявлением анафилаксии. В ее основе лежит IgE-зависимый, реже IgG (1-й немедленный) тип аллергической реакции.

При контакте с аллергеном происходит сенсибилизация, сопровождающаяся гиперпродукцией В-клетками специфических IgE (реагинов) при участии различных цитокинов и Т-хелперов (1-я иммунологическая стадия). Данный ответ иммунной системы на аллерген является генетически обусловленным.
При повторном поступлении аллергена в организм происходят его связывание с IgE, фиксированными на рецепторах тучных клеток и базофилах, и последующий запуск активирующих сигналов, которые приводят к дегрануляции клеток-мишеней, высвобождению медиаторов [ги-стамин, серотонин, брадикинин, гепарин, лейкотриены и др. (2-я патохимическая стадия)].

Следствием этих процессов является выход жидкой фракции крови из сосудистого русла, сокращение гладкой мускулатуры, гиперсекреция желез и другие нарушения, обусловливающие симптоматику АШ (3-я патофизиологическая стадия).

В патогенезе анафилактоидного шока отсутствуют иммунопатологическая стадия.

Классификация

В зависимости от тяжести течения АШ, которая определяется выраженностью гемодинамических нарушений, выделяют 4 степени (см. физикальное обследование).

В зависимости от доминирующей клинической симптоматики АШ классифицируют на следующие варианты.

1. Типичный вариант - гемодинамические нарушения часто сочетаются с поражением кожи и слизистых (крапивница, ангиоотек), бронхоспазм.

2. Гемодинамический вариант - на первый план выступают гемодинамические нарушения.

3. Асфиксический вариант - преобладают симптомы острой ДН.

4. Абдоминальный вариант - преобладают симптомы поражения органов брюшной полости.

5. Церебральный вариант - преобладают симптомы поражения ЦНС.

В зависимости от характера течения АШ выделяют следующие виды.

1. Острое злокачественное течение характеризуется острым началом с быстрым падением АД (ДАД - до 0 мм рт.ст.), нарушением сознания и нарастанием симптомов ДН с явлениями бронхоспазма. Данная форма является достаточно резистентной к интенсивной терапии и прогрессирует с развитием тяжелого отека легких, стойкого падения АД и глубокого коматозного состояния. Чем быстрее развивается АШ, тем более вероятно развитие тяжелого АШ с возможным летальным исходом. Поэтому для данного течения АШ характерен неблагоприятный исход.
2. Острое доброкачественное течение характерно для типичной формы АШ. Расстройство сознания носит характер оглушенности или сопорозности, сопровождается умеренными функциональными изменениями сосудистого тонуса и признаками ДН. Для острого доброкачественного течения АШ характерны наличие хорошего эффекта от своевременной и адекватной терапии и благоприятный исход.

3. Затяжной характер течения выявляется после проведения активной противошоковой терапии, которая дает временный или частичный эффект.

В последующий период симптоматика не такая острая, как при первых двух разновидностях АШ, но отличается резистентностью к терапевтическим мерам, что нередко приводит к формированию таких осложнений, как пневмония, гепатит, энцефалит. Данное течение характерно для АШ, развившегося вследствие введения препаратов пролонгированного действия.

4. Рецидивирующее течение характеризуется возникновением повторного шокового состояния после первоначального купирования его симптомов. Часто развивается после применения ЛС пролонгированного действия. Рецидивы по клинической картине могут отличаться от первоначальной симптоматики, в ряде случаев имеют более тяжелое и острое течение, более резистентны к терапии.

5. Абортивное течение является наиболее благоприятным. Часто протекает в виде асфиксического варианта типичной формы АШ. Купируется достаточно быстро. Гемодинамические нарушения при этой форме АШ выражены минимально.

Клиническая картина

■ Жалобы пациента (при сохраненном сознании) на беспокойство, чувство страха, тревогу, озноб, слабость, головокружение, онемение языка, пальцев, шум в ушах, ухудшение зрения, тошноту, схваткообразные боли в животе.

■ Нарушения сердечно-сосудистой системы: резкое снижение АД, развитие ОСН, НР.

■ Состояние кожных покровов и слизистых: уртикарные высыпания, ангиоо-теки, гиперемия, кожный зуд, на более поздних стадиях - бледность, холодный пот, цианоз губ.

■ Нарушения дыхательной системы: одышка, бронхоспазм, гиперсекреция

слизи, отек ДП (возможно развитие асфиксии при отеке гортани), ринит.

■ Нарушение мозгового кровообращения, судороги.

■ Нарушения в других органах и системах: рвота, непроизвольная дефекация, мочеиспускание, метроррагия.

Диагностика

Сбор анамнеза

Сбор анамнеза играет важную роль для постановки диагноза АШ, определения причины его развития и профилактики повторных реакций.

■ Необходимо детально изучить, что предшествовало развитию АШ (введение ЛС, употребление пищевого продукта, ужа-ление насекомым, проведение АСИТ, физическая нагрузка, воздействие холодовых факторов и т.д.).

■ Время возникновения АШ - внезапное развитие характерных симптомов (через минуты, часы) после воздействия аллергена, часто быстрое прогрессирование симптомов в дальнейшем.

■ Наличие факторов, повышающих риск развития тяжелого АШ (возраст, сопутствующая патология: БА и другие хронические заболевания органов дыхания, тяжелые атопические заболевания, сердечно-сосудистая патология, мастоцитоз, прием блокаторов β-адренорецепторов и АПФ и др.).

Лабораторные методы исследования

Проведение лабораторных тестов для подтверждения анафилаксии можно проводить только в определенное время после развития реакции.

■ Определение уровня сывороточной триптазы через 15-180 мин после возникновения первых симптомов и после выздоровления.

■ Определение уровня сывороточного гистамина в течение через 15-60 мин после возникновения первых симптомов (менее информативный метод). Показано

обследование у врача аллерголога-иммунолога через 1,5-2 мес после перенесенного АШ для определения причины его развития.

Дифференциальная диагностика

■ Другие виды шока (кардиогенный, септический и пр.).

■ Другие острые состояния, сопровождающиеся артериальной гипотонией, нарушением дыхания и сознания: острая сердечно-сосудистая недостаточность, ИМ, синкопальные состояния, ТЭЛА, эпилепсия, солнечный и тепловой удары, гипогликемия, гиповолемия, передозировка ЛС, аспирация и др.

■ Вазовагальные реакции.

■ Психогенные реакции (истерия, панические атаки).

Лечение

При лечении АШ скорость оказания помощи является критическим фактором.

Препарат выбора - раствор эпинеф-рина 0,1%, все остальные ЛС и лечебные мероприятия рассматриваются как вспомогательная терапия.

Чем короче период развития выраженной гипотонии, дыхательной недостаточности и СН от начала введения (или поступления в организм) аллергена, тем менее благоприятен прогноз лечения. Смертность в этих случаях достигает 90%.

Обязательно ведение письменного протокола по оказанию первой медицинской помощи при АШ.

Начинать выполнять пункты 1, 2, 3, 4, 5 - одномоментно!

1. Прекратить поступление предполагаемого аллергена в организм (остановить введение ЛС, удалить жало и др.). В случае введения ЛС или ужаления в конечность выше места введения необходимо наложить венозный жгут для уменьшения поступления препарата в системный кровоток.

2. Оценить кровообращение, дыхание, проходимость ДП, сознание, состояние кожи и вес пациента.

3. Срочно вызвать реанимационную бригаду (если это возможно) или скорую медицинскую помощь (если вы вне медицинского учреждения).

4. Максимально быстро ввести в/м в середину переднелатеральной поверхности бедра эпинефрин в дозе 0,01 мг/кг в концентрации 1 мг/мл (разведение 1:1000), максимальная доза 0,5 мг для взрослых и 0,3 мг для детей. При внутримышечном введении эпинефрина препарат действует быстрее, чем при подкожном его введении. При необходимости введение эпинефрина можно повторить через 5-15 мин. Большинство пациентов отвечают на первую или вторую дозу эпинефрина.

5. Уложить больного на спину, приподнять нижние конечности, повернуть его голову в сторону, выдвинуть нижнюю челюсть для предупреждения западения языка, асфиксии и предотвращения аспирации рвотными массами. Если у больного есть зубные протезы, их необходимо удалить. Нельзя поднимать пациента или переводить его в положение сидя, так как это в течение нескольких секунд может привести к фатальному исходу.

Необходим контроль и обеспечение проходимости верхних ДП. В случаях нарушения проходимости ДП корнем языка в результате нарушения сознания необходимо выполнить тройной прием Сафа-ра (в положении пациента лежа на спине переразгибают голову в шейно-затылоч-ном сочленении, выводят вперед и вверх нижнюю челюсть, приоткрывают рот), при возможности - вводят воздуховод или

интубационную трубку. У больных с нарушением проходимости ДП вследствие отека глотки и гортани необходимо как можно быстрее интубировать трахею. В случаях невозможности или затруднений при интубации необходимо выполнить коникотомию (экстренное рассечение мембраны между щитовидным и перстневидным хрящами). После восстановления проходимости ДП необходимо обеспечить дыхание чистым кислородом.

6. Обеспечить поступление больному свежего воздуха или ингалировать кислород (6-8 л/мин) (по показаниям). Кислород поступает через маску, носовой катетер

или через воздуховодную трубку, которую устанавливают при сохранении спонтанного дыхания и отсутствии сознания.

Перевод больных на искусственную вентиляцию легких показан при отеке гортани и трахеи, некупируемой гипотонии, нарушении сознания, стойком бронхоспазме с развитием ДН, не купирующемся отеке легких, развитии коагулопатического кровотечения.

7. Наладить внутривенный доступ. Если препарат вводился в/в, то необходимо сохранить доступ. Вводить 1-2 л 0,9% раствора натрия хлорида (то есть для взрослого 5-10 мл/кг впервые 5-10 мин; для ребенка - 10 мл/кг).
8. Будьте всегда готовы к проведению сердечно-легочной реанимации. Взрослым компрессию грудной клетки (непрямой массаж сердца) необходимо проводить с частотой 100-120 в минуту на глубину 5-6 см; детям - 100 в минуту на глубину 5 см (младенцам 4 см). Соотношение вдохов с компрессией грудной клетки - 2:30.

9. Мониторировать АД, пульс, ЧДД. При отсутствии возможности подсоединить монитор измерять АД, пульс вручную каждые 2-5 мин, контролировать уровень оксигенации.

Транспортировать больного в отделение реанимации.

Дальнейшая тактика ведения при развитии АШ.

1. При неэффективности проводимой терапии эпинефрин может вводиться в/в струйно (1 мл раствора эпинефрина 0,1% разводят в 10 мл 0,9% раствора натрия хлорида), дробно, в течение 5-10 мин, и/ или начинается в/в капельное введение эпинефрина (0,1% - 1 мл в 100 мл 0,9% раствора натрия хлорида), с начальной скоростью введения 30-100 мл/ч (5-15 мкг/мин), титруя дозу в зависимости от клинического ответа или побочных эффектов эпинефрина.

При отсутствии периферических венозных доступов эпинефрин можно вводить в бедренную вену или другие центральные вены.

2. В наиболее тяжелых случаях рекомендовано перейти на в/в капельное введение прессорных аминов.

■ Норэпинефрин в/в капельно 2-4 мг (1-2 мл 0,2% раствора), разведя в 500 мл 5% раствора декстрозы или 0,9% раствора натрия хлорида, со скоростью инфу-зии 4-8 мкг/мин до стабилизации АД.

■ Допамин 400 мг растворяют в 500 мл 0,9% раствора натрия хлорида или 5% раствора декстрозы с начальной скоростью введения 2-20 мкг/кг/мин, титруя дозу, чтобы САД было более 90 мм рт.ст. При тяжелом течении анафилаксии доза может быть увеличена до 50 мкг/кг/мин и более.

Суточная доза 400-800 мг (максимальная - 1500 мг).

При стабилизации гемодинамических показателей рекомендовано постепенное снижение дозы.

Длительность введения прессорных аминов определяется гемодинамическими показателями. Подбор препарата, скорости его введения осуществляется в каждой конкретной ситуации индивидуально. Отмена адреномиметиков производится после стойкой стабилизации АД.

3. В зарубежной литературе имеются данные об использовании глюкагона у пациентов с резистентностью к адрено-миметикам. Это часто отмечается у больных, получавших ББ до развития АШ. Глюкагон вводится в дозе 1-5 мг (у детей 20-30 мг/кг, максимально 1 мг) внутривенно в течение 5 мин, затем в титруемой дозе 5-15 мкг/мин в зависимости от ответа на проводимую терапию. Необходимо помнить, что глюкагон может вызывать рвоту и, как следствие, возникновение аспирации, поэтому рекомендуется положить пациента на бок.

Если у пациентов, получающих адре-номиметики и глюкагон, сохраняется недостаточный эффект, то возможно назначение изопротеренола[р] в/в 1 мг (0,1 мкг/кг/мин).

Необходимо учитывать, что на фоне введения изопротеренола[р] возможно угнетение сократимости миокарда, которое было вызвано ББ, развитие аритмии и ишемии миокарда.

4. Для ликвидации гиповолемии показана инфузионная терапия (коллоидные и кристаллоидные растворы).

■ Декстран, средняя молекулярная масса

35 000-45 000 Дальтон.

■ 0,9% раствор натрия хлорида или другие официнальные изотонические растворы.

5. К препаратам второго ряда относятся:

■ СГК с введением в начальной дозе: дексаметазон 8-32 мг в/в капельно, преднизолон 90-120 мг в/в струй-но, метилпреднизолон 50-120 мг в/в струйно взрослым, 1 мг/кг детям, максимум 50 мг, бетаметазон 8-32 мг в/в капельно и др.; для детей: преднизолон 2-5 мг/кг, бетаметазон 20-125 мкг/кг или 0,6-3,75 мг/мл через 12 или 24 ч. Длительность и доза ГК подбираются индивидуально в зависимости от тяжести клинических проявлений. Пульс-терапия СГК нецелесообразна.

■ Применение блокаторов H_1-гиста-миновых рецепторов (клемастин, хло-ропирамин, дифенгидрамин и другие) возможно только на фоне полной стабилизации гемодинамики и при наличии показаний.

Рекомендуемые дозировки: клемастин 0,1% - 2 мл (2 мг) взрослым для в/в или в/м введения; детям - в/м по 25 мкг/ кг/сут, разделяя на 2 инъекции; хлоро-пирамин 0,2% - 1 мл (20 мг) для в/в или в/м введения 1-2 мл взрослым, детям начинают лечение с дозы 5 мг (0,25 мл); дифенгидрамин для взрослого 25-50 мг, для ребенка весом менее 35-40 кг 1 мг/кг, максимально 50 мг.

■ β_2-Агонисты назначаются при сохраняющемся бронхоспазме, несмотря на введение эпинефрина: через небулай-зер раствор сальбутамола 2,5 мг/2,5 мл, аминофиллин 5-6 мг/кг в/в в течение 20 мин.

6. Хирургическое лечение проводится при развитии отека гортани - трахео-стомия.

Длительность наблюдения и мониторинг состояния пациента зависят от тяжести развития, особенностей течения анафилаксии. При постановке диагноза АШ - не менее 2-3 сут, даже если удалось быстро стабилизировать АД, так как существует опасность рецидива клинических проявлений. Возможно развитие поздних осложнений: демие-линизирующего процесса, аллергического миокардита, гепатита,

неврита и др. В течение 3-4 нед могут сохраняться нарушения функции различных органов и систем.

Литература

1. Аллергология и иммунология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.

2. Аллергология и клиническая иммунология. Клинические рекомендации / Под редакцией акад. РАН Р.М. Хаитова,проф. Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа,2019. С. 52-69.

3. Анафилактический шок. Модуль / Н.И. Ильина, Т.В. Латышева, Т.Н. Мяс-никова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. ISBN-Режим доступа http://www.rosmedlib. ru/book/07-MOD-1735. html

4. Рациональная фармакотерапия аллергических заболеваний. Руководство для практикующих врачей / Под общей редакцией Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной, Т.В. Латышевой, Л.В. Лусс. М.: Издательство «Литтерра», 2007. С. 161-170.

5. Тактика диагностики и лечения аллергических заболеваний и иммунодефици-тов. Практическое руководство. Под редакцией академика РАН Р.М. Ха-итова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.С. 90-98.

Аллергический конъюнктивит

Аллергический конъюнктивит - заболевание, характеризующееся аллергическим воспалением конъюнктивы глаз, вызванное этиологически значимым аллергеном.

Коды по МКБ-10.

H10 Конъюнктивит.

H10.1 Острый атопический конъюнктивит. H10.2 Другие острые конъюнктивиты. H10.3 Острый конъюнктивит неуточненный. H10.4 Хронический конъюнктивит. H10.9 Конъюнктивит неуточненный.

Эпидемиология

Аллергические конъюнктивиты поражают примерно 15% всего населения и являются важной клинической проблемой практической офтальмологии - так, сформулирована значимость аллергической патологии глаз в международном руководстве Current ocular therapy (2000). В западных странах число больных аллергическими заболеваниями достигает в среднем 20% всего населения, а в отдельных регионах - до 40-50% (Р.М. Хаитов, 2000). 80-90% всех страдающих аллергией имеют поражение глаз. По данным исследований, проведенных Ю.Ф. Майшу-ком, 91,2% больных с поллинозом имеют проявления глазной аллергии. По данным Н.И. Ильиной (2001), заболеваемость риноконъюнктивитами в среднем по России составляет от 12,7 до 24%. Обычно заболевание дебютирует в 20-40 лет, реже - в более старшем возрасте.

Этиология

Этиологическим фактором круглогодичного аллергического конъюнктивита являются аллергены домашней и библиотечной пыли, клещи домашней пыли (*Dermatophagoides pteronissimus, D. farinae, D. micriceras* и др.), эпидермис и выделения животных или птиц, аэроаллергены насекомых (отряды таракановых, чешуекрылых, прямокрылых, перепончатокрылых, ручейников), аллергены плесневых и дрожжевых грибов (*Alternaria spp., Penicillium spp., Aspergillus spp., Cladosporium spp., Candida spp.* и др.), реже - профессиональные (в том числе химические) аллергены, пищевые продукты и ЛС.

Этиологическим фактором сезонного аллергического конъюнктивита являются пыльца деревьев, трав, аллергены плесневых и дрожжевых грибов *(Alternaria spp., Penicillium spp., Aspergillus spp., Cladosporium spp., Candida spp.* и др.).

Патогенез

Аллергический конъюнктивит относится к группе атопических заболеваний. В их основе лежит IgE-зависимый (1-й немедленный) тип аллергической реакции. При контакте с аллергеном происходит сенсибилизация, сопровождающаяся гиперпродукцией В-клетками специфических IgE (реагинов) при участии различных цитокинов и Т-хелперов. Данный ответ иммунной системы на аллерген является генетически обусловленным. При повторном поступлении аллергена в организм происходят его связывание с IgE, фиксированными на рецепторах тучных клеток и базофилов, и последующий запуск активирующих сигналов, которые приводят к дегрануляции клеток-мишеней, высвобождению медиаторов и развитию аллергического воспаления. Выделяющиеся медиаторы вызывают у больного зуд век, светобоязнь, слезотечение, отек и гиперемию слизистой. Ранняя фаза аллергической реакции развивается в течение нескольких минут после воздействия аллергена. Через 4-6 ч у 50% больных наблюдается поздняя фаза аллергического воспаления.

Классификация

Унифицированной классификации аллергического конъюнктивита нет. Аллергический конъюнктивит классифицируют по форме, механизмам развития, степени тяжести и стадии течения.

Классификация аллергического конъюнктивита по форме.

Сезонный аллергический конъюнктивит

Развивается при сенсибилизации к пыльцевым (пыльца деревьев, злаковых, сорных трав и др.) и грибковым (споры грибов *Cladosporium, Penicillium, Alternaria* и др.) аллергенам.

Характеризуется сезонностью клинических проявлений, совпадающей с периодом пыления причинно-значимых аллергенов.

Круглогодичный аллергический конъюнктивит

Развивается при сенсибилизации к аллергенам домашней пыли, клещам домашней пыли, библиотечной пыли, шерсти, перхоти, слюне животных, пуху и перу птиц, библиотечной пыли, плесневым грибам, пищевым аллергенам, инсектным, профессиональным и другим аллергенам. Характеризуется отсутствием сезонности и круглогодичным течением.

Классификация аллергического конъюнктивита по механизмам развития.

По механизмам развития, по аналогии с механизмами развития аллергического конъюнктивита, выделяют:

■ IgE-обусловленные аллергические конъюнктивиты, к которым относятся острый аллергический конъюнктивит, сезонный аллергический конъюнктивит и круглогодичный аллергический конъюнктивит;

■ смешанные - IgE- и клеточнообуслов-ленные (Th2) аллергические конъюнктивиты. К ним относятся гигантский сосочковый конъюнктивит, весенний кератоконъюнктивит, атопический ке-ратоконъюнктивит;

■ не-IgE-обусловленный - дерматоконъ-юнктивит/контактный аллергический конъюнктивит.

Классификация аллергического конъюнктивита по степени тяжести:

■ легкой степени;

■ средней степени;

■ тяжелой степени.

Классификация аллергического конъюнктивита по стадии течения:

■ обострение;

■ ремиссия.

Клиническая картина

Основные жалобы, возникающие при наличии аллергического конъюнктивита:

■ слезотечение;

■ ощущение «инородного тела в глазах»;

■ гиперемия конъюнктив;

■ зуд;

■ отек век (иногда). Диагностика

Диагноз аллергического конъюнктивита основывается на результатах комплексного обследования, включающего следующие данные:

■ анамнез заболевания;

■ физикальные данные (клинические проявления);

■ офтальмоскопию;

■ аллергологический анамнез;

■ результаты клинико-лабораторного обследования;

■ результаты аллергологического обследования.

Отдельно выделяют *атопический кера-токонъюнктивит.* Код по МКБ.
H10.1 Острый атопический конъюнктивит.

Известны две формы атопического ке-ратоконъюнктивита: *детская и взрослая.*

Детская форма развивается у детей до 5 лет.

У взрослых чаще развивается в возрасте 35-40 лет.

Причины и механизмы развития атопи-ческого кератоконъюнктивита те же, что и аллергического конъюнктивита.

Имеется тесная связь с воздействием аллергена, отмечается эффект элиминации.

Поражение глаз двустороннее. В отличие от аллергического конъюнктивита, при офтальмоскопии отмечается бледность конъюнктив и наличие желтовато-белых точек в области лимба (точки или зерна Трантаса, пятна Хорнера, которые представляют собой точечные очажки из дегенеративно-измененных эозинофилов).

Клинико-лабораторные и аллерголо-гические показатели при атопическом кератоконъюнктивите такие же, как при аллергическом конъюнктивите.

Дифференциальная диагностика

Необходимо исключить неаллергические формы конъюнктивитов и кератоконъюнктивитов:

■ вирусные, бактериальные, хламидий-ные конъюнктивиты и кератоконъюн-ктивиты;

■ ирритантные, лекарственные конъюнктивиты;

■ синдром «красного глаза»;

■ синдром «сухого глаза», сухой керато-конъюнктивит;

■ глаукома;

■ блефароконъюнктивит, увеит, поражение роговицы;

■ конъюнктивиты при системных заболеваниях, аутоиммунных заболеваниях и др.

Лечение

Показания к госпитализации

Как правило, лечение аллергического конъюнктивита проводится в амбулаторно-поликлинических условиях.

Госпитализация показана только при тяжелом и/или осложненном течении аллергического конъюнктивита, угрожающем нарушением зрения.

Госпитализация также показана при необходимости проведения АСИТ ускоренным методом.

Немедикаментозное лечение

Элиминационные мероприятия. Устранение контакта с аллергеном (например, прекращение контакта с домашними животными и создание гипоаллергенно-го быта при бытовой и эпидермальной аллергии, элиминационные диеты при пищевой аллергии, устранение профессионального контакта с причинным аллергеном и т.д.). Образовательные программы (аллер-гошколы) для пациентов.

Медикаментозное лечение Лечение сезонного конъюнктивита

За 2-3 нед до начала предполагаемого обострения аллергического конъюнктивита назначается профилактическая терапия (препараты кромоглициевой кислоты в виде глазных капель, неседативные АГП II поколения).

Лечение обострения аллергического конъюнктивита. Препараты для местного применения.

■ Препараты кромоглициевой кислоты, в виде глазных капель, в дозе 1-2 капли 4-6 р/сут.

АГП в виде глазных капель:

■ *азеластин (azelastine), в дозе 1 капля в каждый конъюнктивальный мешок 2 р/сут;*

■ *олопатадина гидрохлорид*[p] *(olopatadine hydrochlorid), Opatanol, в виде глазных капель, в дозе по 1 капле 2 р/день в конъюнктивальный мешок. Перед применением встряхнуть флакон;*

■ *нафазолин (naphazoline), в виде глазных капель 0,025-0,05% раствора, в дозе 1 капля в каждый конъюнктивальный мешок 2-3 р/сут;*

■ *дифенгидрамин (diphenhydramine), в дозе 1 капля 0,2% и 0,5% раствор в каждый конъюнктивальный мешок 2-5 р/сут. Капли, содержащие дифенгидрамин: Полинадим*[♠] *(дифенгидрамин - 1 мг, нафазолин - 0,25 мг) в дозе по 1 капле Полинадима*[♠] *каждые 3 ч в конъюнктивальный мешок до уменьшения отека и раздражения глаза, затем по 1 капле*

2- 3 р/сут до исчезновения клинических симптомов. Не применять Полинадим более 5 дней без согласования с врачом;*

■ *Бетадрин* (дифенгидрамина гидрохлорид 1 мг, нафазолина нитрат 330 мкг) по 1-2 капли в нижний конъюнктивальный мешок, не чаще чем через каждые 6-8 ч. Длительность применения - 3- 5 дней;*

■ *комбинированный препарат дифенгидрамин + нафазолин + цинка сульфат (diphenhydramine + naphazoline + zinc sulfate), в виде глазных капель, в дозе 1 капля в каждый конъюнктивальный мешок 2-3 р/сут.*

При присоединении вторичной инфекции назначаются комплексные препараты, включающие антибактериальные и ГК-составляющие.
При аллергическом конъюнктивите средней и тяжелой степени тяжести используются следующие ЛС:

■ *дексаметазон (dexamethasone) в виде глазных капель, в дозе 1-2 капли 0,1% раствора 4-5 р/сут в течение двух дней, затем 3-4 р/сут, но не дольше 3-6 нед;*

■ *гидрокортизон (hydrocortisone) в виде глазной мази, 2-3 р/сут, в течение 2-3 нед.*

ГК для местного использования противопоказаны при конъюнктивитах вирусного генеза.

ЛС системного действия

Блокаторы H_1-рецепторов гистамина - АГП.

■ АГП: лоратадин, дезлоратадин, цети-ризин, фексофенадин, хифенадин, сехифенадин, эбастин, левоцетиризин, рупатадин. При аллергическом конъюнктивите предпочтение отдается АГП II поколения (неседативным). Назначаются АГП в соответствии с инструкцией по применению препаратов.

■ При необходимости парентерального введения АГП - блокаторы H_1-рецепторов гистамина I поколения: *клемастин, в/м, в дозе 1 мг 2-3 р/сут, хлоропирамин, в дозе 25 мг 2-3 р/сут.* При тяжелой форме аллергического конъюнктивита: *клемастин, вводится в/м, в дозе 2 мг 1-2 р/сут, хлоропира-мин, в дозе 40 мг 1-2 р/сут.*

Лечение круглогодичного конъюнктивита

В качестве базисной терапии назначают следующие ЛС.

ЛС системного действия.

Блокаторы H_1-рецепторов гистамина:

■ АГП: лоратадин, дезлоратадин, цети-ризин, фексофенадин, хифенадин, сехифенадин, эбастин, левоцетиризин, рупатадин. При аллергическом конъюнктивите предпочтение отдается АГП II поколения (неседативным). Назначаются АГП в соответствии с инструкцией по применению препаратов;

■ АГП со стабилизирующим действием на мембраны тучных клеток: кетоти-фен в дозе 1 мг 2 р/сут на протяжении 3 мес;

■ препараты кромоглициевой кислоты в виде глазных капель.

Лечение обострения круглогодичного аллергического конъюнктивита проводится по схеме, аналогичной сезонному аллергическому конъюнктивиту.
Основной патогенетический метод лечения аллергического конъюнктивита - АСИТ.

АСИТ назначает и проводит врач аллерголог-иммунолог.

При подборе ЛС для лечения аллергического конъюнктивита важно учитывать сопутствующие заболевания пациента, условия труда и быта (выполнение работ, требующих концентрации внимания и др.).

Длительное (более 7-10 дней) конъюнктивальное использование топических сосудосуживающих ЛС может приводить к изменениям слизистой конъюнктивы.

Топические ГК при длительном применении могут вызывать трофические изменения слизистой; при наличии вирусной, грибковой, бактериальной инфекции и отсутствии адекватной противоинфекционной терапии могут приводить к активации инфекции.

H_1-блокаторы I поколения, некоторые H_1-блокаторы II поколения, системные антигистаминные ЛС со стабилизирующим действием на мембраны тучных клеток могут оказывать седативное действие, что сказывается на повседневной жизни больного. *H_1-блокаторы I поколения* могут приводить к тахифилаксии.

В некоторых случаях антигистаминные ЛС могут вызывать сердцебиение, снижение АД, сухость слизистых, сгущение бронхиального секрета (что может негативно сказаться на состоянии больного, страдающего БА), диспептические расстройства.

Некоторые H_1-блокаторы II поколения могут вызывать нарушение сердечного ритма, особенно при одновременном применении с системными противогрибковыми препаратами и макролидами.

При проведении АСИТ возможны местные и системные реакции, которые обусловлены высокой индивидуальной чувствительностью пациента или ошибками при проведении АСИТ.

Литература

1. Аллергология и иммунология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009.

2. Аллергология и клиническая иммунология. Клинические рекомендации / Под редакцией акад. РАН Р.М. Хаитова, проф. Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 22-33.

3. Рациональная фармакотерапия аллергических заболеваний. Руководство для практикующих врачей / Под общей редакцией Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной, Т.В. Латышевой, Л.В. Лусс. М.: Издательство «Литтерра», 2007. С. 161-170.

4. Стандарт медицинской помощи больным с аллергическим ринитом неуточненным, острым аллергическим конъюнктивитом, ангионевротическим отеком и аллергической крапивницей (утв. Приказом МЗ и СР РФ от 4 сентября 2006 г., №639).

5. Тактика диагностики и лечения аллергических заболеваний и иммунодефицитов. Практическое руководство. Под редакцией академика РАН Р.М. Хаитова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 23-32.

6. Швец С.М. Аллергический конъюнктивит и современные подходы к его терапии // Российский аллергический журнал. 2012. № 4. С. 56-63.

Атопический дерматит

Атопический дерматит (АтД) - аллергическое заболевание кожи, возникающее, как правило, в раннем детском возрасте у лиц с наследственной предрасположенностью к атопическим заболеваниям, имеющее хроническое рецидивирующее течение,

возрастные особенности локализации и морфологии очагов воспаления, характеризующееся кожным зудом и обусловленное гиперчувствительностью как к аллергенам, так и к неспецифическим раздражителям.

Синонимы: атопическая экзема, синдром атопиче-ской экземы/дерматита, детская экзема, конституциональная экзема, нейродермит.

Термин «АтД» наиболее распространен, хотя в некоторых странах Европы, например, в Великобритании, чаще используют термин «атопическая экзема».

Коды по МКБ-10.

L20 Атопический дерматит.

L20.8 Другие атопические дерматиты.

L20.9 Атопический дерматит неуточненный.

L28.0 Ограниченный нейродермит.

Эпидемиология

Заболеваемость АтД растет с каждым годом во всем мире, в особенности среди детского населения: по последним данным, им болеют 15-30% детей и 2-10% взрослого населения. У 45% детей АтД начинается с возраста от 0 до 6 мес, у 60% - в течение первого года и у 85% - в течение первых 5 лет жизни.

Этиология

На сегодняшний день известны различные этиологические факторы АтД. Доказана роль иммунной системы, аллергии к клещам домашней пыли, энтеротоксинам золотистого стафилококка, плесневым грибам, IgE-аутореактивности в механизмах развития заболевания, а также нарушения функции эпидермального барьера.

В последнее десятилетие доказана роль мутации гена филаггрина в нарушении реализации функции эпидермального барьера при АтД.

Патогенез

Иммунный ответ при АтД реализуется посредством взаимодействия ряда иммунокомпетентных клеток и цитокинов разнонаправленного действия, в особенности иммунного ответа, детерминированного генетически. Первоначально АтД рассматривался только как Th2-зависимый процесс, однако со временем было накоплено достаточно свидетельств о роли Th1-клеток в развитии этого заболевания. При АтД общепризнана концепция дихотомии Th1/ Th2-лимфоцитов, которая лежит в основе так называемой двухфазной иммунологической модели, согласно которой в различные периоды течения заболевания преобладает активность как Th2-, так и Th1-клеток. Основными эффекторными клетками острой фазы АтД являются Th2-лимфоциты, а при хроническом течении заболевания происходит переключение с Th2- на Th1-иммунный ответ.

В острую фазу происходит активация АГ-представляющих клеток, а именно - клеток Лангерганса и дендритных клеток, инфильтрирующих эпидермис и несущих на своей поверхности FccR-1-рецепторы (высокоаффинные рецепторы к IgE). Активированные клетки Лангерганса инициируют высвобождение хемокинов и миграцию их и клеток - предшественниц дендритных клеток в лимфатические узлы, где, в свою очередь, происходит активация Th2-лимфоцитов, секретиру-ющих провоспалительные цитокины аллергического воспаления в коже: ИЛ-4, ИЛ-5, ИЛ-13. Последние необходимы для переключения синтеза иммуноглобулинов на IgE-ответ, вызывают экспрессию молекул межклеточной адгезии 1, определяющих миграцию эозинофилов и мононукле-аров непосредственно в очаг воспаления. Активация синтеза IgE-

антител - это ведущее патогенетическое звено возникновения клинических проявлений АтД.

При хроническом течении АтД характерно преобладание активности Th1-ответа, тогда как количество цитокинов 2-го профиля резко сокращается. Для этого этапа характерно повышение уровней ИЛ-5, ИЛ-8 и интерферона-γ, которые являются маркерами хронического воспаления в коже, а при длительном аллергическом процессе - также ИЛ-3 и GM-CSF.

При хронической стадии доминирует активация макрофагов и эозинофилов, которые продуцируют ИЛ-12. Повышенная продукция интерферона-γ отмечается у 80% больных, что коррелирует с тяжестью заболевания, но снижается при успешном лечении.

В настоящее время большое значение в патогенезе АтД уделяется изучению антимикробных пептидов - β-дефензинов 2 и3, кателицидина hCAP18/LL-37 (C-концевой фрагмент человеческого катионного антимикробного белка - 37 аминокислот) и их роли в противомикробной защите. При АтД существенно снижена экспрессия антимикробных пептидов в коже, что является причиной подверженности больных АтД развитию микробных осложнений.

Получены доказательства участия аутоиммунных механизмов в развитии АтД. В особенности это касается тяжелых форм заболевания, при которых развивается IgE-ответ к аутоаллергенам (транскрипционный эпителиальный фактор роста/ DSF7013; аутоантигены, связанные с ато-пией/atopy-related auto-antigens Hom S1-S5, продуцируемые кератиноцитами; марганец-супероксиддисмутаза).

Классификация

В настоящее время не существует единой общепринятой классификации АтД. Условно выделяют:

■ экзогенный (аллергический) АтД, ассоциированный с респираторной аллергией и сенсибилизацией к аэроаллергенам;

■ эндогенный (неаллергический) АтД, не ассоциированный с респираторной аллергией и сенсибилизацией к каким-либо аллергенам.

В рабочей классификации АтД, предложенной отечественными авторами, выделяют возрастные периоды, стадии болезни, степень тяжести и распространенности кожного процесса.

Рабочая классификация АтД.

Возрастные периоды болезни:

■ I возрастной период – младенческий (до 2 лет);

■ II возрастной период - детский (от 2 до 13 лет);

■ III возрастной период - подростковый и взрослый (старше 13 лет).

Стадии болезни.

■ Стадия обострения:

- фаза выраженных клинических проявлений;

- фаза умеренных клинических проявлений.

■ Стадия ремиссии:

- неполная ремиссия;

- полная ремиссия. Распространенность процесса:

■ ограниченно-локализованный;

■ распространенный;

■ диффузный.

Степень тяжести процесса:

■ легкое течение;

■ средней тяжести;

■ тяжелое течение.

Клиническая картина

В зависимости от соотношения морфологических элементов выделяют 5 клинических форм заболевания (табл. 17.7).

Поскольку клиническая картина АтД у одного и того же больного может быть представлена различными формами, указывать клиническую форму заболевания при формулировке диагноза необязательно.

Диагностика

Жалобы на интенсивный и постоянный кожный зуд, сухость и стянутость кожных покровов, высыпания. Покраснение, шелушение, мокнутие, нарушение сна и дневной активности, при распространенном кожном процессе - признаки общей интоксикации (повышение температуры тела, озноб, увеличение периферических лимфатических узлов).

Комментарии. АтД нередко осложняет вторичная инфекция: бактериальная (пиодермии, фолликулиты, фурункулы, импетиго), грибковая (чаще поражает кожу волосистой части головы, лица, шеи и воротниковой зоны) или вирусная (герпесвирусная инфекция, герпетиформная экзема Капоши).

Анамнез. При сборе анамнеза рекомендуется обращать внимание:

■ на начало в раннем возрасте;

■ наличие атопических заболеваний у самого больного (например, АР, БА);

■ наличие атопических заболеваний у близких родственников;

■ сезонность обострения;

■ выявление провоцирующих факторов;
■ связь обострений с воздействием аллергенов;

■ выявление сопутствующей бактериальной или другой инфекции, осложняющей течение заболевания.

Таблица 17.7. Клинические формы атопического дерматита

Клинические формы	Возрастной период	Морфологическая характеристика
Экссудативная	I	Преобладают эритема, отек, микровезикуляция с развитием мокнутия, образованием корочек
Эритематозно-сквамозная	I и II	Эритема и шелушение в виде сливающихся очагов поражения с нечеткими границами, мелкие папулы, расчесы
Эритематозно-сквамозная с лихенизацией	II, реже III	Картина эритематозно-сквамозной формы с присоединением множественных папул, формированием лихенизации

Лихеноидная	II и III	Слияние папул в сплошные очаги поражения с четкими границами тусклого сероватого цвета с отрубевидным шелушением, расчесами, серозно-геморрагическими корками на местах экскориаций
Пруригоподобная	II и III (в целом данную форму встречают редко	Образование пруригинозных папул, преимущественно на разгибательных поверхностях конечностей; эта форма, как правило, сочетается с другими формами (чаще с лихеноидной) АтД

Физикальное обследование

■ Обратить внимание на характер и локализацию высыпаний, наличие или отсутствие расчесов, свидетельствующих об интенсивности кожного зуда, признаки инфицирования кожи, симптомы АР, аллергического конъюнктивита и БА.

■ Сухость кожи.

■ Возрастные изменения характерных поражений кожи.

■ Белый дермографизм.

■ Склонность к кожным инфекциям.

■ Хейлит.

■ Симптом Денни-Моргана (дополнительная складка нижнего века).

■ Гиперпигментация кожи периорбиталь-ной области.

Лабораторная диагностика

■ Клинический анализ крови.

Инструментальная диагностика

Проводится после консультаций специалистов и может включать в себя ЭГДС, УЗИ органов брюшной полости, рентгенологическое исследование органов грудной клетки ППН, оценку функции внешнего дыхания и др.

Обязательные консультации: аллерголога, дерматолога, других специалистов по показаниям.

Аллергологическое обследование

Кожные тесты проводятся вне обострения заболевания: pric-тесты или скарификационные тесты со стандартным набором ингаляционных аллергенов.

При наличии диффузного кожного процесса или других противопоказаний к аллергологическому обследованию *in vivo* проводят лабораторную диагностику - определение уровня общего сывороточного IgE (в большинстве случаев существенно превышает нормальные значения, но не является специфическим признаком) и АТ изотипа IgE к аллергенам с помощью различных методов.

При подозрении на сопутствующие заболевания и очаги хронической инфекции проводится обследование в соответствии с существующими стандартами.

Иммунологическое обследование необязательно. Определение содержания IgA, IgM и IgG в сыворотке полезно, в том числе для исключения селективного дефицита IgA, сопровождающегося признаками АтД.

Дифференциальная диагностика

Дифференциальную диагностику АтД проводят со следующими заболеваниями:

■ себорейный дерматит;

■ пеленочный дерматит;

■ аллергический контактный дерматит (АкД);

■ чесотка;

■ строфулюс;

■ ихтиоз обыкновенный;

■ псориаз обыкновенный;

■ ограниченный нейродермит (лишай Видаля);

■ микробная экзема;

■ розовый лишай Жибера;

■ дерматофитии;

■ лимфома кожи в ранней стадии;

■ герпетиформный дерматит Дюринга;

■ фенилкетонурия;

■ синдром гипериммуноглобулинемии Е;

■ синдром Вискотта-Олдрича;

■ десквамативная эритродермия Лейне-ра-Муссу.

Лечение

Цели лечения

■ Достижение клинической ремиссии заболевания.

■ Воздействие на состояние кожи: устранение или уменьшение воспаления и кожного зуда, предупреждение и устранение вторичного инфицирования, увлажнение и смягчение кожи, восстановление ее защитных свойств.

■ Профилактика развития тяжелых форм АтД.

■ Профилактика развития и лечение респираторных проявлений у больных АтД.

■ Восстановление утраченной трудоспособности.

■ Улучшение качества жизни. Основные принципы комплексного

подхода к лечению больных АтД:

■ элиминация раздражителей кожи и аллергенов;

■ наружная терапия и рациональный уход за кожей;

■ системная фармакотерапия;

■ АСИТ;

■ физиотерапевтические методы лечения;

■ обучение;

■ реабилитация и профилактика.

В настоящее время принят ступенчатый подход к лечению АтД, который предусматривает поочередное включение различных терапевтических методов воздействия в зависимости от степени тяжести заболевания (табл. 17.8).

В случаях подтвержденной сенсибилизации к конкретным аллергенам рекомендовано проведение АСИТ.

В случаях неэффективного лечения необходимо учитывать приверженность больного к лечению, проводить тщательную дифференциальную диагностику.

Таблица 17.8. Включение различных терапевтических методов воздействия в зависимости от тяжести заболевания

Тяжелое течение. SCORAD 40. Персистирующее течение	Госпитализация, системные иммуносупрессоры (ГК, циклоспорин, фототерапия)
Средняя степень тяжести. SCORAD 15-40. Интермиттирующее течение	ТГК высокой и средней активности и/или топические ингибиторы кальциневрина
Легкая степень тяжести. SCORAD <1. Транзиторное течение	ТГК низкой и средней активности и/или топические ингибиторы кальциневрина
Базисная терапия	Образовательные программы, уход за кожей, эмоленты, элиминаци-онные мероприятия

Элиминация причинно-значимых аллергенов и триггеров

Среди провоцирующих факторов принято выделять специфические (причинно-значимые аллергены) и неспецифические провоцирующие факторы. Их воздействие на кожу больного с АтД может провоцировать обострение заболевания, поэтому соблюдение элиминационных мероприятий является одним из важнейших методов лечения АтД.

К неспецифическим провоцирующим факторам относят:

■ физические (механические раздражители - одежда из грубых тканей, шерсть и т.п.);

■ химические (кислоты, детергенты, мыла, отбеливатели и т.п.);

■ биологические (инфекционные агенты);

■ факторы окружающей среды (летучие органические вещества, табачный дым и пр.).

К специфическим факторам относят причинно-значимые аллергены, такие как бытовые, эпидермальные, пыльцевые, пищевые и микробные аллергены.

Элиминационные мероприятия.

■ Уменьшение влияния провоцирующих факторов, таких как потливость, стресс, резкие колебания температуры окружающей среды, грубая одежда, использование мыла и детергентов и т.д.

■ Гипоаллергенные диеты.

- Соблюдение неспецифической гипо-аллергенной диеты.

- Соблюдение индивидуальной гипо-аллергенной диеты с исключением определенных продуктов при доказанной пищевой аллергии (с помощью провокационных тестов).

■ Элиминация причинно-значимых аллергенов (индивидуальные охранительные режимы).

- Соблюдение элиминационных мероприятий против клеща домашней пыли может улучшать течение АтД.

- Гипоаллергенный быт и элиминация клещей домашней пыли в сочетании с высокогорным климатом также приводит к улучшению течения АтД.

- Уменьшение или избегание контакта с пыльцой растений у больных с пыльцевой сенсибилизацией, с шерстью животных - у больных с эпидермальной сенсибилизацией, с контактными аллергенами - у больных с контактной гиперчувствительностью (например, к никелю).

Наружная противовоспалительная терапия

Требования к наружной терапии:

■ устранение или уменьшение кожного зуда;

■ купирование воспалительных реакций и стимулирование репаративных процессов в коже;

■ предупреждение и устранение вторичного инфицирования;

■ увлажнение и смягчение кожи;

■ восстановление защитных свойств кожи. Основные принципы применения

средств для наружной терапии:

■ достаточная сила действия ЛС;

■ достаточная доза ЛС;

■ правильное применение ЛС. Средства для наружной противовоспалительной терапии АтД:

■ ТГК;

■ топические ингибиторы кальциневрина. Топические глюкокортикоиды

■ ТГК являются препаратами первой линии для лечения АтД.

■ Применение низко- и умеренно-активных ТГК показано уже при легком течении АтД (SCORAD >15), а при среднем и тяжелом течении АтД целесообразно применение активных и высокоактивных ТГК в минимально эффективных дозах.

■ Для наибольшей эффективности и во избежание побочных эффектов при терапии ТГК необходимо соблюдать следующие правила:

- использовать непродолжительно - не более 4 нед, затем 1-2 раза в неделю на ранее пораженные участки кожи длительно - метод проактивной терапии с целью профилактики обострений (показано для мометазона и флутиказона);

- чередовать участки воздействия;

- не использовать под повязки, кроме тяжелых случаев АтД, при которых возможно применение влажных ок-клюзионных повязок с ТГК в малых дозах в течение 3 дней;

- уменьшать частоту аппликаций после достижения лечебного действия;

- использовать ТГК, обладающие высокой эффективностью, низкой системной абсорбцией и низким атро-фогенным потенциалом.

■ Проактивная терапия (использование 2 раза в неделю в течение длительного времени может предотвращать рецидивы заболевания).

■ При осложненном микробной инфекцией АтД целесообразно применять комбинированные наружные ЛС, содержащие, помимо ГК, антибиотик, эффективный в отношении стафилококка (фузидовую кислоту, гентамицин, неомицин и др.), и противогрибковый компонент (клотримазол, натамицин и др.).
■ Применение комбинированных препаратов, содержащих противомикробные и противогрибковые ЛС, показано в течение непродолжительного периода времени (не более 2 нед) в связи с высоким риском увеличения роста антибиотико-устойчивых штаммов бактерий и грибов.

■ Доказана эффективность применения белья с антисептическими свойствами (содержащих серебро, система AEGIS).

Топические ингибиторы кальцинев-рина

К данной группе препаратов относятся такролимус и пимекролимус, которые являются нестероидными клеточно-селек-тивными ингибиторами кальциневрина, принадлежащими к классу аскомицино-вых макролактамов. Топические ингибиторы кальциневрина обладают локальной иммунотропной активностью и не приводят к нежелательным эффектам, характерным для системных иммуносупрес-соров.

■ Топические ингибиторы кальциневри-на рекомендованы для купирования обострения АтД и для профилактики рецидивов. Применение топических ингибиторов кальциневрина безопасно также при поражении кожи лица, складок.

■ Поддерживающая терапия с применением крема пимекролимуса или мази такролимус 2 раза в неделю в течение длительного времени предотвращает развитие обострений заболевания.

В европейских инструкциях по медицинскому применению данных препаратов показанием для назначения такролимуса является АтД среднетяжелого и тяжелого течения, тогда как пимекролимус позиционируется для лечения легкого и средне-тяжелого АтД.

Пимекролимус крем 1% разрешен с 3-месячного возраста. Препарат назначают 2 р/сут на пораженные участки кожи любых частей тела, включая голову, лицо, шею, складки. Лечение продолжают до полного исчезновения симптомов. При первых признаках рецидива АтД терапию следует возобновить. Если симптомы заболевания сохраняются в течение 6 нед, следует провести повторную оценку состояния больного.
Такролимус представлен двумя лекарственными формами - 0,03% мазь для детей старше 2 лет и 0,1% мазь для взрослых старше 16 лет. Такролимус назначают при обострении 2 раза в день до достижения эффекта, затем в режиме поддерживающей терапии 2 раза в неделю длительно для профилактики обострений.

Эмоленты

Использование увлажняющих средств - эмолентов является совершенно необходимым элементом лечения АтД и показано на всех стадиях заболевания.

Применение эмолентов приводит к уменьшению сухости кожи, к увлажнению эпидермиса, улучшению микроциркуляции и восстановлению функции эпидермального барьера. Эмоленты нужно назначать в достаточном количестве, необходимо их обильное и многократное использование в течение дня, например, для эмолентов в форме крема или мази минимальное количество в неделю составляет 250 г. Также возможно применение эмолентов в виде масел для душа и ванн.

■ В зимнее время рекомендовано применять эмоленты с повышенным содержанием липидов.

■ Регулярное применение эмолентов в сочетании с ТГК как при их кратковременном применении, так и при длительной поддерживающей терапии приводит к снижению потребности в ТГК у больных АтД.

Наружные ЛС всегда необходимо наносить на увлажненную кожу. Эмоленты в виде крема наносят на кожу за 15 мин до нанесения ЛС, а в форме мази - через 15 мин после нанесения противовоспалительных ЛС.

Системная фармакотерапия

Системную фармакотерапию АтД проводят в комплексе с элиминационными мероприятиями и наружной терапией. В нее включено применение блокаторов H_1-рецепторов, ГК, антибактериальных, седативных и других психотропных средств, иммунотропных препаратов и препаратов, воздействующих на другие органы при нарушении их функции.

Блокаторы H_1-рецепторов

В настоящее время нет убедительных данных об эффективности АГП для лечения кожного зуда при АтД.

Системные глюкокортикоиды

■ СГК назначают в случае длительного выраженного обострения распространенных форм АтД при неэффективности наружной терапии, а также больным с тяжелым диффузным АтД, протекающим без клинических ремиссий.

■ ГК используют у детей, страдающих АтД. Применение СГК при АтД необходимо тщательно обосновывать, сопоставляя ожидаемую пользу и возможные нежелательные эффекты, значительно ограничивающие использование этих препаратов. Побочные эффекты

могут возникать при длительном постоянном применении СГК, особенно у детей.

■ Непродолжительное применение (до 1 нед) может применяться при тяжелом течении.

Лечение вторичной бактериальной инфекции

АтД часто осложняется развитием пиодермий, для лечения которых используют комбинированные препараты, содержащие противобактериальные компоненты (см. выше).

■ Неэффективность наружной терапии и распространение бактериальной инфекции на обширную поверхность тела - показания к назначению антибиотиков системного действия.

■ Также возможно применение антисептических средств.

Лечение вторичной грибковой инфекции

Преимущественная локализация поражения в области воротниковой зоны, шеи, лица и волосистой части кожи головы указывает на присоединение грибковой инфекции, обусловленной грибом *Malassezia spp.* В таких случаях назначают наружные комбинированные препараты с противогрибковым компонентом (см. выше).

■ При неэффективности наружной терапии применяют противогрибковые препараты системного действия: кетокона-зол, итраконазол, тербинафин, флуко-назол и др.

Иммуносупрессивная терапия

Назначение иммуносупрессивной терапии рекомендовано при тяжелом персистирующем течении АтД и неэффективности других видов терапии, главным образом:

■ циклоспорина А (в дозе 2,5-5 мг/кг в день);

■ метотрексата, азатиоприна (терапия не по показаниям), микофенолата мофетила.

Метотрексат может назначаться при тяжелом АтД при неэффективности циклоспорина в дозе от 10 мг в неделю с постепенным снижением до 2,5 мг в неделю в течение 12 нед (терапия не по показаниям).

Аллергенспецифическая иммунотерапия

■ АСИТ рекомендована больным с АтД с доказанной сенсибилизацией к определенным группам аллергенов и назначается только после проведения предварительного этапа лечения, предусматривающего купирование обострения, подбор адекватной наружной терапии, санацию очагов хронической инфекции и лечение сопутствующих заболеваний.

■ Наиболее обоснована АСИТ аллергенами клещей домашней пыли у больных с подтвержденной сенсибилизацией и сопутствующими респираторными проявлениями аллергии.

Физиотерапевтические методы лечения

Физиотерапевтические методы лечения, а также искусственные и природные курортные факторы применяют в комплексе с наружной терапией и фармакотерапией.

Основное место занимает ультрафиолетовое облучение, оказывающее хороший терапевтический эффект при различных стадиях АтД.

У больных АтД применяют:

■ широкополосную фототерапию (UVA+UVB = 290-400 нм);

■ узкополосную фототерапию UVB (311- 313 нм);

■ UVA1 (340-400 нм).

За исключением UVA1, фототерапию не назначают при обострении АтД, целесообразно ее применение при тяжелом хроническом течении с преобладанием зуда и лихеноидных форм заболевания. Фототерапию не назначают детям младше 12 лет.

При тяжелом и упорном течении АтД применяют метод фотохимиотерапии, или ПУВА-терапии, основа которого - сочетанное использование фотосенсибилизаторов фурокумаринового ряда и длинноволнового ультрафиолетового излучения в диапазоне волн 320-400 нм.

■ Наиболее эффективным методом для лечения АтД является узкополосная фототерапия.
■ Средние дозы UVA1 так же эффективны, как и узкополосная фототерапия.

■ Высокие дозы UVA1 эффективны при тяжелом течении АтД.

В настоящее время в России проводятся клинические исследования по изучению эффективности биологического препарата - дупилумаба, обладающего направленным действием на α-субъединицу рецептора ИЛ-4 (ИЛ-Rα), которая является общей для рецепторов ИЛ-3 и ИЛ-13 (уже зарегистрирован в США и некоторых странах Европы).

Имеются опубликованные зарубежные данные по применению витаминов, в особенности высоких доз витаминов Е и D, при тяжелом АтД, однако число исследований еще недостаточно.

Осложнения и побочные эффекты лечения

При проведении АСИТ возможны местные и системные реакции, которые обусловлены высокой индивидуальной чувствительностью пациента или ошибками при проведении АСИТ.

Литература

1. Аллергология и иммунология: национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 650 с.

2. Аллергология и клиническая иммунология. Клинические рекомендации / Под редакцией акад. РАН Р.М. Хаитова, проф. Н.И. Ильиной. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 137-170.

3. Атопический дерматит: рекомендации для практических врачей. Российский национальный согласительный документ / Под общей ред. Р.М. Хаитова, А.А. Кубановой. М., 2002. Кн. 1. 192 с.

4. Рациональная фармакотерапия аллергических заболеваний. Руководство для практикующих врачей / Под общей редакцией Р.М. Хаитова, Н.И. Ильиной, Т.В. Латышевой, Л.В. Лусс. М.: Издательство «Литтерра», 2007. С. 161-170.

5. Тактика диагностики и лечения аллергических заболеваний и иммунодефицитов. Практическое руководство. Под редакцией академика РАН Р.М. Хаитова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. С. 43-55.

6. Akdis C.A. Review article Diagnosis and treatment of atopic dermatitis in children and adults: European Academy of Allergology and Clinical Immunology/American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. PRACTALL Consensus report // Allergy. 2006. Vol. 61. P. 969-987.

Глава 18. Хроническая инсомния у взрослых

Указатель описаний ЛС

Небензодиазепиновые агонисты бензодиазепиновых рецепторов (Z-группа)

Зопиклон (Zopiclon) Золпидем (Zolpidem) Залеплон (Zaleplon)

Бензодиазепиновые препараты

Лоразепам (Lorazepam) Нитразепам (Nitrazepam)

Препараты мелатонина

Антигистаминные препараты

Дифенгидрамин (Diphenhydramine) Доксиламин (Doxylamine)

Антидепрессанты

Антагонисты (ингибиторов) обратного захвата серотонина Тразодон (Trazodone)

Антипсихотические препараты

Кветиапин (Quetiapine)

Противоэпилептические препараты

Габапентин (Gabapentin) Прегабалин (Pregabalin)

Одним из наиболее часто встречающихся расстройств сна у взрослых является инсомния (от лат. *in* - внутри, *somnus* - сон). В русскоязычной медицинской литературе для обозначения расстройства инсомнического характера долгое время использовался термин «бессонница». В официальном переводе МКБ-10 (1989) используют именно его. Рекомендуется использовать одну из двух формулировок: «бессонница неорганической этиологии» (код F51.0) и «нарушения засыпания и поддержания сна» (код G47.0). Вместе с тем в медицинской практике врачи разных специальностей используют термин «инсомния», отражающий феноменологический подход с выделением наиболее значимого для пациента симптома.

В современной международной классификации расстройств сна (3-й пересмотр, 2014) инсомния - клинический синдром, характеризующийся наличием повторяющихся нарушений инициации, продолжительности, консолидации или качества сна, возникающих несмотря на наличие достаточного количества времени и условий для него, и сопровождающийся нарушением повседневной деятельности. По длительности течения инсомнии могут быть транзиторными (острыми), кратковременными (подострыми) и хроническими. Под инсомнией острого или подострого течения понимают регулярно повторяющиеся эпизоды нарушения сна длительностью менее 3 мес и проходящие после прекращения стрессового воздействия или по мере адаптации к нему. Для того чтобы расценить нарушения сна как клинически значимое расстройство с хроническим течением они должны случаться не менее 3 ночей в неделю на протяжении 3 мес и более.
Ниже представлены диагностические критерии хронической инсомнии, состоящие из двух групп клинических симптомов, наличие которых не связано с другими расстройствами сна.

Диагностика

[Международная классификация расстройств сна, 3-й пересмотр (2014), адаптировано Полуэктовым М.Г. и соавт., 2016]

Сам пациент, его родители или человек, осуществляющий уход, отмечают одно или более из ниже перечисленного.

Критерии группы А.

1. Трудности инициации сна.

2. Трудности поддержания сна.

3. Пробуждение раньше желаемого времени.

4. Сопротивление укладыванию спать в установленное время.

5. Трудности спать без участия родителя или другого человека.

Критерии группы В.

1. Усталость или недомогание.

2. Нарушение внимания, сосредоточения или запоминания.

3. Нарушение социального, семейного, производственного или учебного функционирования.

4. Расстройство настроения/раздражительность.

5. Дневная сонливость.

6. Проблемы с поведением (например, гиперактивность, импульсивность, агрессия).

7. Снижение мотивации, или энергичности, или инициативности.

8. Подверженность ошибкам и несчастным случаям.

9. Беспокойство о своем сне и неудовлетворенность им.

Хроническая инсомния диагностируется при наличии клинических проявлений нарушений ночного сна (критерии А) и связанных с ними дневных симптомов (критерии В). Жалобы, относящиеся к критериям А и В, не объясняются недостаточными возможностями (т.е. имеется достаточное для сна время) или условиями (т.е. окружение достаточно безопасное, затемненное, тихое и комфортное) для сна. Если одновременно диагностируются инсомния и какое-либо сопутствующее психическое заболевание или соматическое расстройство, оба состояния должны быть отражены в диагнозе.

Эпидемиология

Оценка распространенности инсомнии проводилась более чем в 100 эпидемиологических исследованиях, однако этот вопрос остается до конца не изученным, что обусловлено методологическими различиями.

В промышленно развитых странах около 6% взрослого населения страдают от хронической инсомнии. По данным метаана-лиза, объединившего результаты опроса 1,25 млн человек, симптомы инсомнии чаще определялись у женщин (отношение шансов 1,41; 95% доверительный интервал 1,28-1,55). Помимо этого, предрасположенность к развитию инсомнии выше у лиц с низким социально-экономическим статусом и уровнем образования. С увеличением возраста частота выявления ин-сомнии также увеличивается: примерно на 10% с каждым десятилетием жизни. По данным крупного международного исследования, объединившего 16 европейских стран, распространенность инсомнии у пожилых людей варьирует в широком диапазоне: от минимального значения 16,6% в Дании до максимального - 31,2% - в Польше. Согласно отечественным исследователям, частые или постоянные нарушения сна среди городского и сельского населения встречаются

в 20% случаев и увеличиваются у лиц старшей возрастной группы (от 60 до 94 лет) до 33%.

Статистические отчеты, полученные от врачей общей практики, свидетельствуют о диагностике инсомнии у каждого пятого пациента в Германии и у каждого второго в Норвегии. При отсутствии лечения симптомы инсомнии устойчиво регистрируются на протяжении одного года у 70% пациентов и на протяжении трех лет - у 46%. В последние два десятилетия значительно увеличилось использование ЛС, обладающих снотворным действием, например, в Норвегии этот показатель увеличился с 7 до 11% в период с 2001 до 2014 гг.

Этиология и патогенез

Вопросы этиологии и патогенеза хронической инсомнии остаются достаточно сложными и до конца не изученными, поскольку это расстройство весьма гетерогенно. Предполагается, что все многообразие пусковых процессов не будет одинаково важным в его развитии у конкретного пациента. Известно о существовании нескольких исследовательских групп, занимающихся изучением данной проблемы. Все они придерживаются принципов базовой модели инсомнии, называемой «три П», предложенной А. Шпильманом *(A.J. Spielman)* и соавт. в 1987 г. Такое название она получила в связи с тем, что рассматривает три группы факторов в развитии инсомнии: предрасполагающие, провоцирующие и поддерживающие.

Факторы первой группы служат фоном для развития этого состояния, условно их можно разделить на несколько групп: биологические (генетическая предрасположенность, повышение скорости метаболизма, тонуса симпатической нервной системы); психологические (повышенная тревожность, депрессивные расстройства, особенности личности); социальные (сменная и ночная работа, внешние неблагоприятные условия, низкий социально-экономический статус); поведенческие (нарушение гигиены сна, вредные привычки, гиподинамия, перемена часовых поясов). Особое значение отводится генетическим влияниям (выявлены гены, отвечающие за снижение продолжительности сна и дневные симптомы инсомнии) и личностным характеристикам (невротизм, перфекционизм).

Перечисленные выше предрасполагающие факторы могут сопровождать человека всю жизнь, нарастая и ослабевая. Дебют инсомнии связан с воздействием провоцирующих факторов, одним из которых может быть любое стрессовое событие. После разрешения провоцирующих факторов или адаптации к ним проявления инсомнии уменьшаются, однако наличие предрасполагающих факторов снижает адаптационные возможности человека, что способствует хронизации этого расстройства.

К более современным патогенетическим теориям инсомнии относятся модели излишней активации ЦНС и когнитивные модели.

Модель излишней активации ЦНС утверждает, что повышенную напряженность на когнитивном, эмоциональном и физиологическом уровнях, возникающую изолированно или одновременно, следует рассматривать с позиций и предрасполагающих, и поддерживающих факторов. Такое заключение сформировалось на основании характерных изменений, регистрируемых по данным электроэнцефалограммы у больных с инсомнией. К ним относятся: высокая представленность высокочастотных ритмов во время медленного сна; ускоренное чередование циклов сна; частая повторяемость микропробуждений во время быстрого сна. С позиций нейробиологии излишняя активация ЦНС может быть обусловлена доминированием тех областей головного мозга, которые ответственны за пробуждение, а не за сон.

Авторы когнитивных моделей подчеркивают важность возникающего беспокойства и размышлений в развитии и поддержании инсомнии. В таких случаях особое, предрасполагающее значение отводится эмоциональной реактивности индивидуума.

Ведущая роль циркадианных факторов в развитии инсомнии может рассматриваться у отдельных категорий лиц, например, среди работающих посменно или в ночные часы; у слепых пациентов, имеющих десинхронизированный паттерн цикла сон-бодрствования; у подростков и молодых людей, склонных к задержке циркадной фазы (время засыпания смещено); у пожилых пациентов с ранним пробуждением.

Классификация

На протяжении многих лет инсомнии разделялись по этиологическому принципу на *первичные* и *вторичные.* К *первичным* инсомниям относили те случаи, когда отсутствовали неврологические, соматические и лекарственные причины развития этого расстройства. В их развитии особое значение придавали личностным психофизиологическим характеристикам. *Вторичные* инсомнии связывали с какими-либо первичными психиатрическими, неврологическими или соматическими заболеваниями, приемом психоактивных веществ и препаратов, а также внешними неблагоприятными условиями. В 5-м издании диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (2013) различия между первичной и вторичной инсомнией нивелированы. Принятие такого решения основано на результатах, свидетельствующих об отсутствии доказательств того, что лечение основного заболевания, повлекшего за собой развитие инсомнии, уменьшит его проявления.

По длительности течения инсомнии могут быть *транзиторными (острыми), кратковременными (подострыми) и хроническими.* Инсомнию острого и подострого течения считают адаптационной. Диагностические критерии хронической инсомнии рассматривались выше.

По степени выраженности клинических симптомов различают следующие группы инсомнии: *слабо выраженная, умеренно выраженная и выраженная.* Это условное деление, при котором оцениваются частота появления симптомов и их влияние на качество жизни пациента. При инсомнии слабой выраженности жалобы беспокоят не каждую ночь, качество жизни не изменяется или незначительно ухудшается. При инсомнии умеренно выраженной и выраженной жалобы присутствуют каждую ночь и сопровождаются, соответственно, умеренным или выраженным снижением качества жизни.

По клинико-этиологическому принципу хроническую инсомнию у взрослых принято подразделять на несколько клинических подтипов, которые рассматриваются далее. Описание каждого подтипа приводится согласно сведениям, опубликованным в отечественных клинических рекомендациях.

Психофизиологическая инсомния характеризуется повышением уровня соматизированного напряжения и беспокойством пациента в отношении имеющихся у него расстройств сна, которое проявляется в вечернее и/или ночное время и препятствует засыпанию. Для таких больных характерна «зацикленность» на вопросе своего сна. Они считают, что недостаточное количество сна может стать причиной большинства проблем на следующий день, приводить к развитию усталости и снижению работоспособности. У них формируется «боязнь постели»: вечером, когда приходит время ложиться в постель, возникает «предвосхищение» неудачи, что усиливает соматизированное напряжение и еще больше препятствует засыпанию. В результате у пациента формируется стойкая ассоциация инсомнии с местом для сна. Часто в новом месте больные спят лучше, чем дома, поскольку эта негативная ассоциация «не срабатывает».

Парадоксальная инсомния отличается от других видов тем, что пациент предъявляет жалобы на значительное расстройство сна и ухудшение дневного самочувствия, что не соответствует степени нарушения объективной картины сна. При проведении полисомнографического исследования обычно выявляется более чем 50% расхождение между продолжительностью сна согласно собственным ощущениям пациента и объективными показателями.

Идиопатическая инсомния характеризуется наличием нарушений сна на протяжении всей предшествующей жизни пациента. Начинается она в раннем детстве или в школьные годы и течет без периодов улучшения.

Инсомния при психических расстройствах является одним из симптомов психического заболевания. Обычно нарушения сна возникают с дебютом болезни и утяжеляются по мере ее прогрессирования. В данном случае инсомния является самостоятельной мишенью для лечения, если она является одним из симптомов, определяющих тяжесть состояния больного.

Нарушение гигиены сна является частой формой расстройств сна у пожилых людей. Основными причинами развития этого вида инсомнии считается несоблюдение правил гигиены сна, приводящее к гиперактивации или к включению негативных ассоциаций, препятствующих засыпанию: нерегулярное время укладывания, дневные засыпания, употребление алкоголя, кофеина, никотина перед сном, физическое и/или умственное перенапряжение и др.
Инсомния при заболеваниях внутренних органов сопровождает соматические или неврологические заболевания. Бывает сложно разграничить, явилось нарушение сна следствием нозогенной реакции или же основного заболевания. Только в некоторых случаях, когда дисфункция внутренних органов непосредственно приводит к нарушению сна (ночные гастроэзо-фагеальные рефлюксы, болевые синдромы, ночные сердечные аритмии), можно быть в этом уверенным.

Инсомния при приеме лекарственных или других препаратов возникает как на фоне приема, так и после отмены некоторых субстанций. При этом проявляются эффекты привыкания и зависимости. Характерным также является феномен «рикошетной инсомнии» - временное ухудшение сна после отмены снотворных препаратов. Инсомния на фоне приема алкоголя также относится к этому клиническому подтипу.

Представленные выше клинические подтипы хронической инсомнии достаточно редко встречаются изолированно, гораздо чаще наблюдается их сочетание у одного и того же пациента.

Клиническая картина

Клиническая картина хронической ин-сомнии складывается из трех групп нарушений, которые могут наблюдаться по отдельности или в комбинации, это - *пре-сомнические, интрасомнические и пост-сомнические расстройства.*

Пресомнические расстройства связаны с процессом засыпания, который удлиняется по времени (от 20 мин и более). Наступающая дремота прерывается малейшим звуком. При расспросе пациента можно получить сведения о формировании патологических ритуалов отхода ко сну, у него возникают ощущения «боязни постели» и «страх ненаступления сна». Возникающее желание спать исчезает, как только пациент оказывается в постели, возникают тягостные мысли и воспоминания, усиливается двигательная активность в стремлении найти удобную позу. Зачастую пациенты не замечают засыпания и все время, проведенное в постели, представляется ими наутро как сплошное бодрствование.

Интрасомнические расстройства включают частые ночные пробуждения, после которых пациент долго не может уснуть, и ощущение поверхностного, неглубокого

сна. Пробуждения обусловлены как внешними (прежде всего шум), так и внутренними (боль, позывы к мочеиспусканию, вегетативные сдвиги) факторами. У пациентов с инсомнией, по сравнению со здоровыми, порог пробуждения резко снижен, а последующий процесс засыпания затруднен. Снижение порога пробуждения обусловлено недостаточной глубиной сна.

Постсомнические расстройства объединяют любые неприятные ощущения, возникающие в ближайший период после пробуждения. В таких случаях пациенты чувствуют неудовлетворенность ночным сном, «разбитость», снижение работоспособности, избыточную дневную сонливость. Вместе с тем в дневное время такой пациент не может уснуть даже при наличии благоприятных условий для сна.

По статистике, более 20% пациентов среднего возраста и 36% пациентов пожилого возраста предъявляют жалобы на все три вида инсомнического расстройства. Нередко пациенты предъявляют жалобы на слишком короткий сон, не конкретизируя проблем начала или поддержания сна.

Диагностика

Рекомендуемый план обследования пациента для диагностики хронической инсомнии и сопутствующих заболеваний представлен в табл. 18.1.

В каждом случае сбор анамнеза является обязательным, при этом перечень задаваемых вопросов может оказаться различным и зависимым от наличия той или иной симптоматики и клинической картины. Следует помнить о некоторых соматических заболеваниях, основными проявлениями которых могут быть нарушения сна (например, гипертиреоз). В таких случаях потребуется лечение основного заболевания. Однако у некоторых пациентов с диагностированной соматической причиной, повлекшей за собой развитие инсомнического расстройства, развивается психофизиологический порочный круг, обусловленный этим состоянием. В результате возникают размышления и беспокойства о последствиях своего плохого сна, о повышенной физиологической напряженности. Все эти проявления можно успешно устранить лечением сопутствующей инсомнии.

Таблица 18.1. План обследования пациента с хронической инсомнией и сопутствующими заболеваниями

1.	Данные анамнеза и объективный осмотр пациента. При сборе анамнеза может потребоваться помощь лиц, осуществляющих непосредственный уход. Соматическая патология (в том числе боль), которая отмечалась ранее или беспокоят в настоящее время. Употребление веществ с определенными свойствами (лекарства, алкоголь, кофеин, никотин, наркотики). Физикальное исследование. Дополнительное обследование: лабораторные методы, в том числе общий анализ крови, гормоны ЩЖ, особенности функционального состояния печени и почек, СРБ, ферритин, витамин B_{12}; инструментальные методы, в том числе ЭКГ, электроэнцефалограмма, КТ или МРТ; показатели биологического ритма (уровень мелатонина, температура тела)
2.	Наличие в анамнезе психических заболеваний или особых психологических состояний. Психические расстройства, которые отмечались ранее или беспокоят в настоящее время (особенно депрессия, биполярное расстройство, психозы). Личностные факторы. Взаимоотношения на работе и с друзьями. Межличностные конфликты
3.	Сомнологический статус (для оценки выполнения требований гигиены сна, ритуалы отхода ко сну, условия сна и т. д.). Анамнез появления расстройства сна, в том числе анализ пусковых факторов. Информация, полученная со слов родственников или партнера, например, о наличии у пациента периодических движений в верхних и/или нижних конечностях, шумное дыхание с периодическими остановками.

	Часы работы или биологические ритмы (сменная и ночная работа, раннее пробуждение, смещение времени засыпания). Режим сна и бодрствования, включая дневной сон (сведения могут быть получены при ведении дневника сна или с помощью специальных опросников, нацеленных на выявление характерных изменений сна)
4.	Актиграфия - метод регистрации движений пациента с помощью актиграфа, проводится при нарушениях биологических ритмов или подозрении на нерегулярность чередования периодов сна и бодрствования; для оценки количественных характеристик сна
5.	Полисомнография - исследование сна пациента с использованием специализированных компьютерных комплексов проводится: при проведении дифференциальной диагностики с другими расстройствами сна (периодические расстройства движения конечностей, апноэ во сне, нарколепсия); устойчивой к лечению инсомнии; инсомнии в профессиональных группах риска (профессиональные водители); подозрении на расхождение между клиническими данными и результатами, полученными при полисомнографическом исследовании

Для уточнения характера жалоб пациента, его привычек и особенностей сна ему рекомендуется в течение 7-14 дней заполнять дневник сна. Установленной формы этого документа нет, в нем должны присутствовать следующие показатели: время отхода ко сну и выключения света (может не совпадать); продолжительность засыпания; число пробуждений; продолжительность каждого пробуждения; время окончательного пробуждения; наличие дневного сна и его продолжительность; время, проведенное в постели; общее время сна; время бодрствования в период сна (от момента выключения света до окончательного утреннего пробуждения); эффективность сна (общее время сна/время после выключения света × 100%).

Среди множества опросников, нацеленных на выявление характерных изменений сна или дисфункциональных представлений о нем, наибольшее распространение получили следующие: 1) для оценки качества сна - Питтсбургский опросник сна;

2) для оценки выраженности симптомов инсомнии - индекс тяжести инсомнии;

3) шкала дисфункциональных убеждений в отношении сна; 4) Анкета балльной оценки субъективных характеристик сна (предложена Левиным Я.И., 1995). В отечественной клинической практике наиболее часто используется последний из перечисленных выше опросников, все остальные имеют русскоязычные версии, но оценка валидности на отечественной популяции не проводилась.

Более точным методом оценки показателей сна, не зависящим от представлений пациента, является метод актиграфии. Ночное полисомнографиче-ское исследование не показано для подтверждения диагноза хронической ин-сомнии. Эта методика используется для исключения наличия других расстройств сна, которые могут вызывать симптомы инсомнии.

Дифференциальная диагностика

В клинической практике инсомния может быть симптомом других нарушений сна, требующих самостоятельной терапии, к ним относятся расстройства движений, связанные со сном, синдром обструктив-ного апноэ во сне, нарколепсия.

Инсомния при расстройствах движений во сне

К наиболее часто встречаемым расстройствам движений, связанных со сном, относятся синдром беспокойных ног и синдром периодических движений конечностей. В 80% случаев синдром периодических движений конечностей во сне отмечается у пациентов с синдромом беспокойных ног.

Синдром беспокойных ног - сенсомоторное расстройство, характеризующееся неприятными ощущениями в нижних конечностях, которые появляются в покое и вынуждают больного совершать облегчающие движения. Эти движения обычно происходят в нижних конечностях (бедро, голень, стопа), при этом чаще вовлекаются

дистальные отделы. Различают первичный и вторичный синдромы беспокойных ног. Развитие первичного синдрома беспокойных ног наблюдается в первые три десятилетия жизни, он может иметь наследственный характер. Вторичный синдром беспокойных ног может возникать при беременности, почечной недостаточности, дефиците в организме железа, СД, хронических заболеваниях кишечника, неврологических и системных ревматологических заболеваниях, а также на фоне приема целого ряда медикаментозных препаратов (блокаторы медленных кальциевых каналов, АГП, метоклопрамид, антидепрессанты, нейролептики и др.). По данным ряда исследователей, приблизительно 15% случаев хронической инсом-нии обусловлено этим синдромом. У пожилых людей он встречается в 10-15% случаев, у женщин - в два раза чаще.

Для клинической картины характерно наличие сенсорных и болевых симптомов, которые возникают и усиливаются в состоянии покоя, чаще в вечернее и ночное время (максимально с полуночи до 4 ч утра). При этом увеличивается время засыпания, иногда довольно значительно. Зачастую именно жалобы на плохой сон бывают ведущими и приводят пациента к врачу. Сенсорные симптомы (парестезии) обычно возникают с обеих сторон и описываются пациентами как покалывание, жжение, подергивание, действие разряда электрического тока, шевеление под кожей, ползание мурашек, дрожь и прочее. Неприятные ощущения в нижних конечностях уменьшаются или полностью исчезают во время двигательной активности, что может способствовать развитию навязчивых побуждений к движению.

Синдром периодических движений конечностей во сне характеризуется эпизодами повторяющихся стереотипных движений во сне. Движения обычно происходят в ногах и включают тыльное сгибание больших пальцев стопы, иногда с веерообразным разведением остальных пальцев или сгибанием всей стопы. В более тяжелых случаях происходит также сгибание ног в коленных и тазобедренных суставах. Такие двигательные эпизоды могут приводить к пробуждениям пациентов. Их беспокоят жалобы на нарушения сна, не освежающий сон, дневную усталость.

Для выявления наличия расстройств движений, связанных со сном, целесообразно проведение полисомнографиче-ского исследования с регистрацией электромиографии передних малоберцовых мышц.

Инсомния при синдроме обструктивных апноэ

Синдром обструктивных апноэ характеризуется повторяющимися эпизодами полной или частичной обструкции верхних ДП во время сна продолжительностью 10 с и более. Среди факторов риска развития этого состояния - ожирение, увеличение объема мягких тканей глотки, гипертрофия аденоидов и миндалин, полипоз носа, анатомические особенности строения лицевого черепа, эндокринные расстройства (акромегалия и гипотиреоз). Как правило, у пациентов с синдромом обструктивных апноэ процесс засыпания не нарушен, однако качество сна страдает, характерны постсомнические расстройства. При тщательном расспросе можно выявить и различные парасомнические расстройства, в большей степени связанные с пробуждением или возникающие при переходе от сна к бодрствованию; значительное увеличение двигательной активности во время сна; никтурию. В тяжелых случаях возникает избыточная и чрезмерная дневная сонливость, например, при разговоре с кем-либо или за рулем в условиях автомобильной пробки. Родственники такого пациента могут дополнительно сообщить о наличии у него храпа и остановок дыхания во сне. Выраженность симптомов может усиливаться при употреблении перед сном алкоголя и седативных препаратов, нарушении носового дыхания.

Диагностика обструктивных апноэ во сне проводится при ночном кардиореспи-раторном мониторировании или полисом-нографическом исследовании.

Инсомния при нарколепсии

Нарколепсия характеризуется непродолжительными по времени эпизодами чрезмерной дневной сонливости, а также приступами полной или частичной утраты мышечного тонуса при сохранении сознания и другими феноменами. Нарушения ночного сна считаются довольно частым проявлением нарколепсии. Таких пациентов беспокоят частые ночные пробуждения, неудовлетворенность качеством своего сна, трудности засыпания после пробуждения. Этиология и патогенез этого заболевания до конца не изучены. Скорее всего, это гетерогенное заболевание, однако есть сведения, что оно может быть вызвано частичной потерей гипокретиновых нейронов.

Для определения нарушений ночного сна при нарколепсии применяется полисомнографическое исследование. У половины больных отмечается раннее наступление фазы быстрого сна (через 15 мин и менее), при этом пробуждения более частые, но менее длительные.

Помимо вышеописанных состояний, известен целый ряд соматических и психических заболеваний, сопровождающихся инсомническим расстройством. В таких случаях лечение основного заболевания будет способствовать устранению симптомов инсомнии. Перечислим их.

Заболевания внутренних органов: хронические обструктивные заболевания легких, СД, ХБП, ВИЧ, злокачественные новообразования, ревматологические заболевания, хроническая боль.
Неврологические заболевания: нейро-дегенеративные заболевания, фатальная семейная инсомния, цереброваскулярные заболевания, мультифокальный атеросклероз, травмы мозга.

Психиатрические заболевания: депрессия, биполярное расстройство, ГТР, посттравматическое стрессовое расстройство, шизофрения.

Употребление некоторых веществ (или зависимости): алкоголь, никотин, марихуана, опиоиды, кокаин, амфетамин.

Лечение

Немедикаментозное лечение. Поведенческие и психологические методы коррекции

Целый ряд упомянутых выше соматических и психических заболеваний и состояний может сопровождаться нарушениями сна. В таких случаях лечение основного заболевания будет способствовать устранению симптомов. Вместе с тем, независимо от этиологии и клинического подтипа инсомнии, методом выбора служит использование поведенческих техник, включающих нормализацию гигиены сна, активное изменение условий сна (собственно поведенческая терапия) и представлений о собственном сне (когнитивная терапия). Их основными преимуществами являются: отсутствие побочных эффектов, неспецифичность и сохранение положительного эффекта на протяжении длительного времени по окончании лечения.

Основные рекомендации для поддержания правильной гигиены сна следующие: соблюдать режим сна и бодрствования; обеспечить комфортное окружение сна; понижать уровень физической и умственной активности в период, предшествующий сну; исключать прием стимулирующих или нарушающих сон препаратов и пищевых продуктов; использовать постель только для сна.

К наиболее известным формам поведенческой терапии инсомнии относятся: релаксационные тренинги; терапия контроля стимуляции; терапия ограничением сна. Когнитивные методики заключаются в разъяснении пациенту теоретических основ физиологии сна для корректировки искаженных или завышенных ожиданий в

отношении продолжительности и качества сна. Основные методики поведенческой терапии инсомнии представлены в табл. 18.2.

Таблица 18.2. Методы поведенческой терапии инсомнии (цит. по Левин Я.И., Полуэктов М.Г., 2015)

Методы	Рекомендации
Релаксационный тренинг	Занятия со специалистом по аутотренингу; самостоятельное обучение мышечной и умственной релаксации
Контроль стимуляции	Ограничить внешние воздействия; укладываться спать, только если чувствуется сонливость, при отсутствии желания спать - встать с постели
Ограничение сна	Уменьшение времени, проводимого в постели, до действительно занятого сном с постепенным увеличением в дальнейшем
Когнитивная терапия	Обучение основам физиологии сна и его нарушений с целью устранения избыточного беспокойства у пациентов по поводу собственного сна

Согласно европейским рекомендациям по диагностике и лечению инсомнии у взрослых пациентов, в качестве терапии первой линии рекомендуется проведение когнитивно-поведенческой терапии. Такое лечение представляет собой мультимодальный подход, направленный на коррекцию провоцирующих и поддерживающих факторов инсомнии.

В этом же документе опубликованы сведения о том, что светотерапия и дозированная физическая нагрузка могут быть полезны в качестве дополнительной терапии инсомнии (слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества). В то время как методики дополнительной и альтернативной медицины, среди которых иглоукалывание, ароматерапия, гомеопатия, йога, прижигание, рефлексология стоп, различные виды медитативных движений, не рекомендуются в связи со слабой доказательной базой.

Медикаментозное лечение

Применение лекарственных препаратов для лечения хронической инсомнии рекомендуется в тех случаях, когда проведение когнитивно-поведенческой терапии недоступно или ее результаты оказались неэффективными. Их назначение позволяет оказывать определенное влияние на провоцирующие факторы нарушений сна и непосредственно воздействовать на его структуру. Выбор лекарственного препарата, обладающего снотворным эффектом, проводится из следующих фармакологических групп: 1) небензодиазепиновые агонисты бензодиазепиновых рецепторов; 2) бензодиазепиновые препараты; 3) препараты мелатонина; 4) АГП (блокаторы H_1-гистаминовых рецепторов); 5) антидепрессанты; 6) антипсихотические препараты; 7) ПЭП; 8) препараты лекарственных трав.

Прием любого снотворного препарата проводится коротким курсом, продолжительность которого не должна превышать 4 нед, в частности такие требования содержатся в европейских клинических рекомендациях по диагностике и лечению инсомнии. При длительном приеме (на протяжении 12 нед) эффективность снотворных препаратов уменьшается, повышается вероятность развития побочных эффектов. В качестве альтернативного подхода при необходимости длительного лечения инсомнии допускается прием препаратов Z-группы и бензодиазепинов прерывистыми курсами. Успех лечения зависит от возможностей пациента иметь условия для непрерывного 7-8-часового сна. Во время лечения следует отказаться от курения и употребления алкоголя. Любая комбинация перечисленных выше препаратов нежелательна. Сохранение симптомов инсомнии в течение 7-14 дней лечения может указывать на наличие первичных психических расстройств и/ или нарушений со стороны ЦНС. Поэтому лечащему врачу необходимо регулярно проводить переоценку состояния пациента. Сложилось определенное мнение о предпочтительном выборе снотворного препарата с коротким периодом полувыведения (менее 5 ч) для индукции засыпания или при высокой степени

дневной активности, а также пациентам пожилого возраста. Вместе с тем к таким препаратам лекарственная зависимость развивается быстрее.

Общие противопоказания к применению большинства из представленных далее препаратов: выраженная ДН, печеночная и почечная недостаточность, беременность, период лактации, детский и подростковый возраст, повышенная индивидуальная чувствительность к действующему веществу.

1. *Небензодиазепиновые агонисты бензодиазепиновых рецепторов (Z-группа)* не имеют в своей структуре бензодиазе-пинового элемента, однако селективно связываются преимущественно с ω_1-подтипом бензодиазепиновых рецепторов α-субъединицы макромолекулярного рецепторного комплекса γ-аминомасляной кислоты ($ГАМК_А$). Повышают чувствительность ГАМК-рецепторов к медиатору, что приводит к повышению частоты открытия нейрональных ионоформных каналов для входящих токов ионов хлора, гиперполяризации синаптической мембраны и усилению процессов торможения в ЦНС. Именно их селективность по отношению к ω_1-рецепторам обусловливает преимущественное проявление снотворного действия. Доказана эффективность в терапии пре- и постсомниче-ских расстройств в рамках неврастении и кратковременной депрессивной реакции. Не имеют противопоказаний для назначения больным с подозрением на наличие расстройств дыхания во сне.

Зопиклон *(Zopiclon).* Назначают в дозе от 7,5 до 15 мг внутрь перед сном (в зависимости от выраженности симптомов). У пожилых пациентов, а также при нарушении функции печени доза уменьшается до 3,75 мг. Отличается от остальных препаратов этой группы продолжительным периодом полувыведения, который составляет в среднем около 5 ч (от 3,5 до 6 ч). Препарат метаболизируется в печени, выводится из организма преимущественно через почки.

Золпидем *(Zolpidem).* Назначают в дозе 10 мг внутрь перед сном. У пожилых пациентов, а также при нарушении функции печени доза уменьшается до 5 мг. Период полувыведения составляет 2,4 ч, он может увеличиться до 10 ч у пациентов с нарушениями функции печени. Препарат ме-таболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов, которые выводятся из организма почками (56%) и через кишечник (37%).

Залеплон *(Zaleplon).* Назначают в дозе 10 мг внутрь перед сном. Период полувыведения короткий, около 1 ч. Этот препарат является липофильным соединением, что указывает на существенное распределение во внесосудистых тканях. Препарат метаболизируется в печени с образованием неактивных метаболитов, которые выводятся из организма преимущественно через почки.

В нескольких рандомизированных исследованиях получен значительный клинический эффект при лечении инсомнии для всех трех перечисленных выше препаратов (класс рекомендаций IA). Здесь и далее класс доказательной базы приводится согласно отечественным рекомендациям по диагностике и лечению хронической инсомнии.

2. *Бензодиазепиновые препараты* действуют на все типы субъединиц $ГАМК_А$-рецепторного комплекса, увеличивают поступление ионов хлора внутрь нейронов и повышают тормозной постсинаптический потенциал. Вызывают снотворный, анксиолитический, противоэпилептический, амнестический и другие эффекты. В нашей стране для лечения инсомний применяются преимущественно следующие из них: бромдигидрохлорфенил-бензодиазепин, оксазепам, клоназепам, диазепам, лоразепам, нитразепам. Доказательная база положительного эффекта в отношении субъективных и объективных показателей сна опубликована только для лоразепама и нитразепама. Другие бензодиазепиновые препараты, прошедшие клинические испытания (эстазолам, темазепам, триазолам, флуразепам), недоступны отечественным

специалистам. Доказана эффективность препаратов этой группы при терапии пре- и интрасомни-ческих нарушений в структуре тревожно-депрессивных реакций.

Лоразепам *(Lorazepam).* Назначают в дозе от 1 до 2 мг внутрь за 30 мин перед сном. Период полувыведения, по сравнению с другими препаратами этой группы, короткий, около 10-18 ч. В этой связи кумулятивные и следовые эффекты, например дневная сонливость, менее выражены.

Нитразепам *(Nitrazepam).* Назначают в дозе от 5 до 10 мг внутрь за 30 мин перед сном. Период полувыведения 16-38 ч. Оба препарата метаболизируются в печени с образованием неактивных метаболитов, которые выводятся из организма преимущественно почками.

Доказательная база по применению этих двух препаратов для лечения инсомнии содержит противоречивые сведения с некоторым преобладанием положительных эффектов (класс рекомендаций IIA).

3. *Препараты мелатонина* являются синтетическим аналогом гормона, вырабатываемого эпифизом, и по химической структуре близки к серотонину. В физиологических условиях секреция мелатонина повышается вскоре после наступления темного времени суток, достигает максимальных значений в 2-4 ч ночи и снижается в течение второй половины ночи. Мелатонин контролирует циркадные ритмы и восприятие цикла день-ночь. Содержание эндогенного мелатонина снижается с возрастом. Существуют препараты мелатонина быстродействующего и замедленного высвобождения. Для лечения хронической инсомнии предпочтительнее применять мелатонин замедленного высвобождения, его назначают в дозе 2 мг за 1-2 ч перед сном. Период полувыведения экзогенного мелатонина не превышает 50 мин. Снотворное действие препарата возрастает при снижении эндогенной продукции этого гормона. В период лечения рекомендуется избегать яркого освещения. Дополнительные противопоказания к его назначению: гемобластозы, аутоиммунные заболевания, эпилепсия, СД. Также не следует назначать женщинам, планирующим беременность; пациентам с заболеваниями эндокринной системы во время лечения гормональными ЛС.

Сведения о положительном влиянии препаратов мелатонина на засыпание, продолжительность и качество ночного сна весьма противоречивы и получены на небольшом количестве обследованных (класс рекомендаций IIБ). Согласно результатам отечественных исследований, более высокая эффективность прослеживается при применении мелатонина замедленного высвобождения у пациентов старше 55 лет с хронической инсомнией при болезни Паркинсона и у пациентов с дисциркуляторной энцефалопатией. На фоне лечения отмечается укорочение периода засыпания, уменьшение количества ночных пробуждений и увеличение общей продолжительности сна. В европейских рекомендациях препараты мелатонина не рекомендуются для лечения инсомнии из-за низкой эффективности (слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества).

4. *АГП.* Наибольшее распространение в лечении инсомнии получили блокаторы H_1-гистаминовых рецепторов. Эти препараты блокируют H_1-гистаминовые рецепторы в ЦНС, понижая активность гистаминергической активирующей системы, что приводит к реципрокному усилению сомногенных влияний и развитию сонливости. К ним относятся производные этаноламина: дифенгидрамин и доксиламин. В связи с выраженным холинолитическим эффектом их применение дополнительно ограничено при закрытоугольной глаукоме и у мужчин с аденомой предстательной железы.

Дифенгидрамин *(Diphenhydramine).* Назначают в дозе 50 мг внутрь перед сном. Период полувыведения 2-8 ч. Ранее препарат активно применялся в педиатрической практике. Положительные эффекты препарата в большей степени относятся к

поддержанию сна, чем его инициации. Возникающие побочные эффекты, в том числе: головокружение, нарушение когнитивных функций, сухость во рту, нарушение зрения ограничивают широкое применение этого препарата в качестве снотворного.

Доксиламин *(Doxylamine).* Назначают в дозе от 15 до 25 мг внутрь за 15-30 мин перед сном. Период полувыведения в среднем около 10 ч. Показаниями к применению доксиламина являются кратковременные расстройства сна, рекомендованная продолжительность лечения от 2 до 5 дней. На фоне лечения отмечается определенное улучшение таких субъективных характеристик сна, как длительность засыпания, продолжительность и качество сна, количество ночных пробуждений и качество утреннего пробуждения. Применение препарата не сопровождается ухудшением когнитивных функций, он не имеет противопоказаний для назначения больным с подозрением на наличие расстройств дыхания во сне. При использовании препарата не отмечается признаков развития лекарственной зависимости или синдрома отмены. В отличие от других снотворных может применяться на протяжении всего периода беременности под контролем врача.

Эффективность препаратов этой группы в лечении хронической инсомнии остается противоречивой, хотя больше положительных эффектов, доказанных в нескольких рандомизированных исследованиях для дифенгидрамина (уровень рекомендаций IIA), для доксиламина доказательная база недостаточная (уровень рекомендаций IIБ). В европейских рекомендациях блокаторы H_1-гистаминовых рецепторов не рекомендуются для лечения инсомнии из-за низкой эффективности (сильная рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества).

5. *Антидепрессанты.* Сложилось мнение о более слабой эффективности препаратов из группы антидепрессантов по сравнению с бензодиазепинами и Z-группой, в лечении инсомнии, особенно при кратковременном применении. Терапевтические дозировки, в которых они прописываются пациентам с нарушениями сна, намного ниже рекомендуемых для лечения депрессии. Такие антидепрессанты, как амитриптилин, миансерин, миртазапин, применяются для лечения нарушений сна вне показаний, хотя клинические исследования эффективности этих препаратов при инсомнии не проводились. Исключение касается тразодона, на фоне приема которого отмечалось улучшение качества сна у больных с болезнью Альцгеймера (класс рекомендаций IIБ).

Тразодон *(Trazodone)* относится к классу антагонистов (ингибиторов) обратного захвата серотонина. Механизм действия этого лекарственного препарата до конца не изучен. Он избирательно ингибирует обратный захват синапсами головного мозга серотонина, потенцирует эффекты 5-гидрокситриптофана, уменьшает чувствительность β-адренорецепторов и немного действует на нейрональный захват дофамина и норадреналина и на α-адренорецепторы. Тразодон, в отличие от других серотонинергических антидепрессантов, не оказывает негативного влияния на половую функцию и массу тела. Назначают в дозе от 50 до 100 мг внутрь перед сном. Период полувыведения для этого препарата имеет две фазы: длительность ранней фазы равна 3-6 ч, поздней - 5-9 ч. Противопоказан больным с нарушениями сердечного ритма, в остром периоде ИМ.

В европейских рекомендациях подчеркивается, что применение антидепрессантов при лечении инсомнии может проводиться коротким курсом при отсутствии противопоказаний. Лечение на протяжении длительного времени не рекомендуется из-за отсутствия доказательной базы и возможных побочных эффектов (сильная рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества).

6. *Антипсихотические препараты* из-за недостаточности доказательной базы, а также в связи с выраженными побочными эффектами не рекомендуются для лечения инсомнии. В отечественных рекомендациях приводятся сведения только по одному

препарату из этой группы. Кветиапин *(Quetiapine)* представляет собой атипичный нейролептик - производное дибензодиазепина с периодом полувыведения 7 ч. Снотворное действие объясняют блокадой H_1-гистаминовых и α_1-адренорецепторов. Нарушения сна не входят в показания к назначению препарата. Опубликованы результаты одного открытого РИ, в котором сообщается о положительном эффекте препарата на показатели сна при первичной инсомнии (класс рекомендаций IIБ). В европейских рекомендациях антипсихотические препараты не рекомендуются для лечения инсомнии (сильная рекомендация, основанная на доказательствах очень низкого качества).

7. *ПЭП.* Нарушения сна не являются показанием к назначению препаратов этой группы, вместе с тем был продемонстрирован эффект габапентина *(Gabapentin)* и прегабалина *(Pregabalin)* в контролируемом исследовании по лечению вторичной инсомнии при алкогольной зависимости. Габапентин и прегабалин являются производными ГАМК с периодом полувыведения 5-9 и 4,5-7 ч соответственно. Их действие связывают с влиянием на α_2-δ-субъединицу потенциалзависимых кальциевых каналов N-типа, локализующихся в головном мозге, выражающимся в уменьшении высвобождения глутамата и норадреналина. Эффективность применения габапентина и прегабалина для нормализации сна в период отмены алкоголя остается противоречивой (класс рекомендаций IIБ). В европейских рекомендациях препараты этой группы не упоминаются для лечения инсомнии.

8. *Препараты лекарственных трав.* К средствам безрецептурного отпуска с седативным и снотворным эффектом, которые часто применяют в начале лечения инсомний различного характера, относятся препараты из валерианы, пустырника, пиона, боярышника, мелиссы и других лекарственных трав. В редких случаях эффективность этих средств бывает доказана клиническими исследованиями.

Препараты из корня валерианы лекарственной *(Valeriana officinalis L.)* имеют многовековую историю применения в медицине в качестве седативного средства. По мере изучения ее химического состава менялись представления о природе действующих веществ, ответственных за терапевтические эффекты этого растения. В настоящее время признается существенная роль валепотриатов и сесквитерпеноидов - валереновой кислоты и ее производных. Препараты валерианы проявляют снотворное действие за счет частичного агонизма к A_1-аденозиновым рецепторам $ГАМК_A$-рецепторного комплекса. Согласно данным нескольких плацебо-контролируемых исследований, изучающих применение препаратов валерианы при нарушениях сна, обнаружено небольшое преобладание положительных результатов лечения над нейтральными или отрицательными. Опасность применения препаратов валерианы заключается в том, что клинически выраженный эффект, отличный от эффекта плацебо, достигается при высоких дозах. Эффективность препаратов на основе валерианы остается противоречивой (класс рекомендаций IIБ). В европейских рекомендациях валериана и другие растительные препараты не рекомендуются для лечения инсомнии из-за недостаточных доказательств (слабая рекомендация, основанная на доказательствах низкого качества).

Неотложные состояния

Проблема употребления лекарственных препаратов со снотворным действием заключается в повышенном риске возникновения лекарственной зависимости. Важно соблюдать назначенную врачом дозу и время приема, не допускать передозировки препарата. К признакам передозировки снотворными препаратами относятся: выраженная сонливость, неадекватное поведение, угнетение сознания, нарушение координации, судороги, угнетение дыхания, асистолия, гипотония. Все эти симптомы могут развиться стремительно, за несколько минут. Первая доврачебная помощь заключается в проведении следующих мероприятий. До приезда бригады скорой

помощи необходимо заставить пострадавшего выпить 1-2 л воды и вызвать рвоту. Индукция рвоты показана в течение 1 ч с момента передозировки. Если после передозировки прошло более 1 ч, следует принять активированный уголь: при сохраненном сознании - внутрь, при бессознательном - через зонд. Важно разговаривать с пострадавшим, чтобы не дать ему заснуть. Первая врачебная помощь зависит от тяжести состояния и заключается в проведении промывания желудка, ин-фузионной терапии, искусственной вентиляции легких, гемодиализа, гемосорбции и других симптоматических мероприятий. При отравлении небензодиазепиновыми агонистами бензодиазепиновых рецепторов и бензодиазепиновыми препаратами в качестве антидота применяют раствор флумазенила от 0,5 до 2 мг внутривенно.

Осложнения и побочные эффекты лечения

Возможные осложнения и побочные эффекты когнитивно-поведенческой терапии до конца не ясны и только начинают активно изучаться, поэтому далее будут обсуждаться проблемы медикаментозной терапии.

В период лечения инсомнии любыми ЛС пациентам рекомендуется воздерживаться от занятий потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций. Запрещается одновременный прием снотворных препаратов и веществ, угнетающих деятельность ЦНС (в том числе этанола).

С различной частотой встречаются симптомы отмены, привыкания и зависимости. При случайном пропуске очередного приема препарата или его самовольной отмене возможно развитие «рикошетной» инсом-нии, характеризующейся временным возвращением нарушений сна. Рекомендуется не пропускать прием препарата, отмену его проводить постепенно, уменьшая дозу. Любое ЛС может вызвать аллергические реакции.

Побочные эффекты препаратов Z-группы. При приеме препаратов этой группы наиболее часто отмечаются нежелательные реакции со стороны ЦНС: сонливость, ГБ, головокружение, антеро-градная амнезия, риск развития которой увеличивается пропорционально дозе. Преимущественно у людей пожилого возраста могут возникать атаксия, нарушения походки и падения (риск перелома шейки бедра и черепно-мозговые травмы), парадоксальные реакции (беспокойство, возбужденное состояние, раздражительность, агрессивность, кошмарные сновидения, нарушения поведения). Со стороны пищеварительной системы: тошнота и рвота; сухость, ощущение горького или металлический вкус во рту (для зопикло-на); диарея и абдоминальная боль (для золпидема).

Согласно мнению экспертов, в том числе Российского общества сомнологов, препараты *Z*-группы имеют явное преимущество перед бензодиазепинами в отношении более низкой вероятности развития привыкания, зависимости, рикошетной инсомнии, нарушений памяти и внимания.

Побочные эффекты бензодиазепино-вых препаратов. Со стороны центральной и периферической нервной системы возможно появление следующих симптомов: чувство усталости, нарушение концентрации внимания, замедление психомоторных реакций, мышечная слабость (чаще для нитразепама). Реже беспокоят ГБ и головокружение, атаксия, эпизоды амнезии. У предрасположенных пациентов возможны усугубления суицидальных мыслей, а также развитие артериальной гипотензии (особенно на фоне приема антигипер-тензивных препаратов), угнетение дыхания (у больных хроническими обструктив-ными заболеваниями легких), изменения в периферической крови (для лоразепама). Имеется точка зрения,

согласно которой применении бензодиазепинов в пожилом возрасте (старше 60 лет) должно быть ограничено.

Побочные эффекты препаратов мелатонина. Прием мелатонина обычно не вызывает симптомов зависимости и отмены. Важно не принимать его в дневные часы, так как может развиться дневная сонливость. Известно о следующих нежелательных реакциях: ГБ и головокружение, утренняя сонливость (в первую неделю терапии), тошнота, рвота, диарея, периферические отеки.

Побочные эффекты блокаторов H_1-гистаминовых рецепторов. К ним относятся: сонливость, общая слабость, снижение скорости психомоторных реакций; кратковременное онемение СО полости рта (для дифенгидрамина); нарушение аккомодации, констипация, нарушения мочеиспускания (для доксиламина).

Побочные эффекты тразодона. Со стороны центральной и периферической нервной системы: сонливость, повышенная утомляемость, возбуждение, головокружение, ГБ, миалгия, нарушение координации движений, парестезии, парадоксальная инсомния, дезориентация, затемнение сознания, тремор. Со стороны сердечно-сосудистой системы: нарушения сердечного ритма и проводимости, ортостатическая гипотензия. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, сухость и горечь во рту, диарея. Со стороны органов зрения: нарушение зрения, раздражение глаз. Со стороны системы кроветворения: лейкопения, нейтропения (обычно незначительные). Среди прочих побочных эффектов в инструкции указаны: заложенность носа; приапизм с последующей импотенцией.

Побочные эффекты кветиапина. Наиболее часто встречающиеся неблагоприятные реакции, связанные с приемом этого препарата: сонливость, головокружение; ринит; сухость во рту, констипация, диспепсия; тахикардия, ортостатическая гипотензия; повышение концентрации ХС и ТГ, активности печеночных ферментов в крови; увеличение массы тела; дозозави-симое снижение концентрации гормонов ЩЖ (первые 4 нед).

Побочные эффекты ПЭП, особенно влияющие на психику и нервную систему, ограничивают их применение у пациентов с инсомнией. В инструкции по прегабали-ну к очень часто встречающимся таким нежелательным проявлениям относятся головокружение и сонливость; среди часто встречаемых: эйфория, спутанность сознания, снижение либидо, раздражительность, бессонница, дезориентация, атаксия, нарушение внимания и координации, ухудшение памяти, тремор, дизартрия, парестезии, нарушение равновесия, амнезия, седативное действие, летаргия. В инструкции по габапентину имеются сведения о возможных нарушениях походки, развитии амнезии, атаксии, спутанности сознания, головокружения, гипестезии, сонливости, тремора. Помимо этого, оба препарата могут оказывать целый ряд побочных эффектов на деятельность систем внутренних органов.

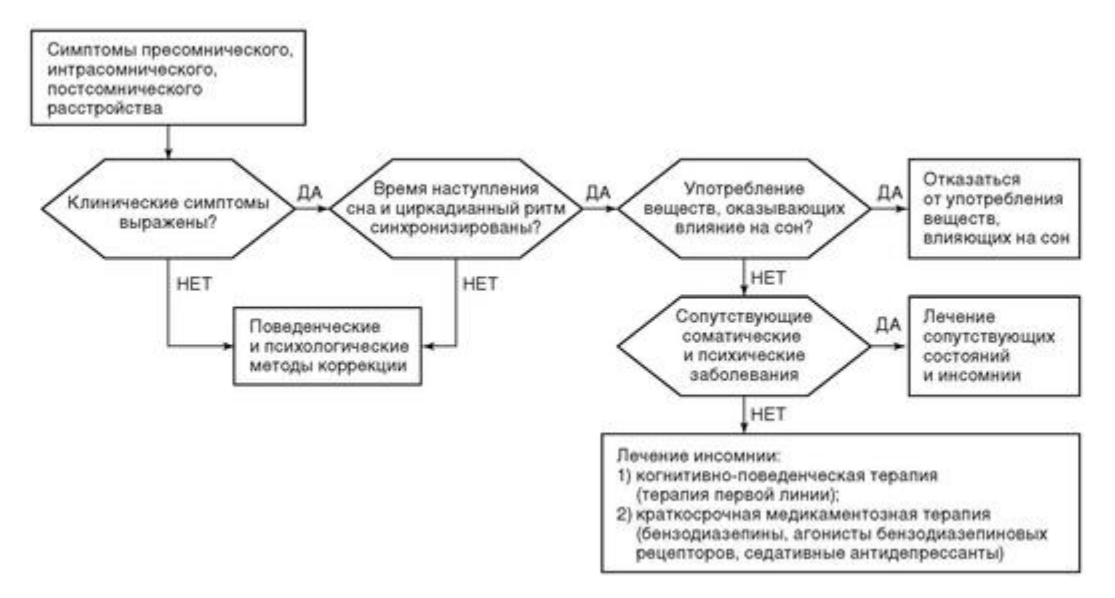


Рис. 18.1. Клинический алгоритм диагностики и лечения бессонницы (из Европейских рекомендаций по диагностике и лечению инсомнии, 2017) [4]

Побочные эффекты растительных препаратов на основе валерианы. Не следует недооценивать возможность их развития при приеме валерианы. Так, прием высоких доз повышает риск развития токсического поражения печени. Препарат следует прекратить принимать при появлении следующих симптомов: снижение работоспособности, сонливость, подавленность, слабость в мышцах, заторможенность, констипация.

В тех случаях, когда диагностируются жалобы, характерные для пресомническо-го, интрасомнического, постсомнического расстройства у больного, целесообразно использовать выше представленный клинический алгоритм (рис. 18.1). Если симптомы не являются клинически выраженными, рекомендуется проведение только немедикаментозного лечения: поведенческие и психологические методы коррекции. Если симптомы являются клинически значимыми, следует оценить возможное воздействие факторов, предрасполагающих к их появлению, а также наличие соматических и психических заболеваний. При подтверждении любого из вышеперечисленных состояний рекомендуется проведение соответствующих мероприятий. Например, исключить прием стимулирующих или нарушающих сон препаратов и пищевых продуктов, соблюдать гигиену сна и т.д. Для устранения симптомов инсомнии у больных с соматическими или психическими заболеваниями рекомендуется проведение когнитивно-поведенческой терапии (терапия первой линии). Медикаментозные препараты преимущественно из следующих фармакологических групп: бензо-диазепины, агонисты бензодиазепиновых рецепторов, седативные антидепрессанты назначаются только коротким курсом, продолжительность которого не должна превышать 4 нед.

Литература

1. Полуэктов М.Г., Бузунов Р.В., Авербух В.М. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых // Приложение к журналу Consilium Medicum. Неврология и ревматология. 2016. № 2. С. 41-51.

2. Сомнология и медицина сна. Национальное руководство памяти А.М. Вейна и Я.И. Левина / Под ред. Я.И. Левина, М.Г. Полуэктова. М.: Медфорум-Альфа, 2015. 431 с.

3. Espie Pollmacher T., Riemann D. Insomnia / In: European Sleep Medicine Textbook. Eds.: Bassetti Dogas Z., Peigneux P. European Sleep Research Society (ESRS). Regensburg, 2014. P. 151215.

4. Riemann D., Baglioni C., Bassetti C. et al. European guideline for the diagnosis and treatment of insomnia // J Sleep Res. 2017. № 26. P. 675-700.

Глава 19. Мультиморбидныи пациент

С улучшением условий жизни, увеличением ее продолжительности и развитием новых медицинских технологий растет число (и доля в обществе) людей с хроническими заболеваниями, как выявленными на ранних стадиях развития, так и после успешного выведения из критических, жизнеугрожающих состояний; возрастает доля лиц, нуждающихся в профилактике рецидивов и осложнений болезней.

Наличие болезней в любом возрасте снижает качество жизни и сопровождается целым комплексом проблем. Часть проблем связана с возможностями медицины и системы здравоохранения, однако достаточно много вопросов лежит в плоскости обычных человеческих отношений, этических и нравственных норм современного общества, организации повседневного ухода на профессиональной основе для лиц с неизлечимыми, тяжелыми заболеваниями, при которых нарушается самообслуживание и резко возрастает зависимость от окружающих.

Все чаще пациенты нуждаются в комплексе медицинских, психологических, педагогических, социальных мероприятий, направленных на улучшение качества жизни и снижение риска преждевременной смерти.

Наличие нескольких хронических заболеваний у одного пациента тесно взаимосвязано с возрастом, более высокими уровнями смертности и затратами на оказание медицинской помощи. Вполне очевидно, что различия в оценке и интерпретации роли сопутствующей патологии влияют на подходы к ведению этой категории пациентов.

Распространенность мультиморбидности

Распространенность сопутствующей сочетанной патологии (далее «мультиморбидность») составляет, по данным разных авторов, от 3% до 98% в зависимости от особенностей формирования выборки для исследования (в первую очередь возраста), критериев оценки и источников информации (база данных, скрининг и др.).
Анализ десятилетнего исследования, проведенного австралийскими учеными еще в 1997 г., с участием пациентов с шестью распространенными хроническими болезнями продемонстрировал, что около половины пациентов с артритами страдают АГ, 20% - ССЗ, 14% - СД 2 типа. Более 60% пациентов с бронхиальной астмой указали на сопутствующий артрит, 20% - на ССЗ, 16% - на СД 2 типа.

Наиболее часто в практике врача встречаются комбинации из двух и трех нозологий, но в единичных случаях у одного пациента имеется сочетание до 6-8 болезней одновременно.

Данные ретроспективного когортно-го исследования в Англии с участием 403 985 пациентов в возрасте 18 лет и старше показали, что 26,2% пациентов имели 2 и более из учитываемых заболеваний. Ведущими оказались АГ (18,2%), депрессия/тревожность (10,3%) и хроническая боль (10,1%).

Комплексная патология чаще регистрировалась у женщин (30%), чем у мужчин (24,4%) и среди лиц с более низким социально-экономическим статусом (33,8% и 24,2% соответственно). Такие пациенты в основном обращались за помощью к врачам общей практики (53% всех консультаций), именно этим пациентам чаще назначалось лечение (79%) и требовалась госпитализация (56%).

Комплексная патология многие годы рассматривалась как неотъемлемая часть процесса старения, но на сегодняшний день показано, что сочетание заболеваний нередко встречается и у лиц трудоспособного возраста. Помимо этого, в последние годы возрастает роль комплексной патологии в качестве негативного

прогностического фактора при многих заболеваниях, что влияет на общую заболеваемость, летальность, затраты на организацию медицинской помощи и возможности лечебно-диагностического процесса

Терминология

В настоящее время нет единой терминологии для описания комплекса синдромов и заболеваний. Употребляются такие термины, как «сопутствующая патология», «сочетанная патология», «комбинированная патология», «полипа-тия», «коморбидность», «сочетанные заболевания» (comorbidity, polymorbidity, multimorbidity, coexisting diseases).
Анализ ряда эпидемиологических исследований также свидетельствует, что термины, характеризующие комплекс сопутствующей патологии и ее осложнения, не всегда четко определены и некоторые из них взаимозаменяют друг друга.

На сегодняшний день полиморбидность рассматривается как наличие нескольких заболеваний у одного пациента, связанных и не связанных между собой генетически или патогенетически, которое в большинстве случаев обусловлена инволютивными изменениями организма и накоплением хронической патологии.

Коморбидность - наличие двух или более заболеваний/синдромов у одного пациента, связанных единым патогенетическим механизмом.

Мультиморбидность определяется как наличие двух или более хронических заболеваний у индивидуума, которые ведут к снижению функциональных способностей, качества жизни и увеличению потребности в медицинских услугах.

Согласно определению Национального института здоровья и медицинской помощи (NICE) Великобритании, мульти-морбидность - это наличие двух или более хронических (или рецидивирующих) состояний/заболеваний, которые могут включать:

■ физические и психические заболевания (например, сочетание СД и шизофрении);

■ состояния/заболевания, которые сопровождаются неспособностью к усвоению новой информации (когнитивные нарушения);

■ комплекс симптомов, которые ведут к развитию старческой астении (Frailty, «хрупкости») или сопровождаются любой хронической болью;

■ сенсорные нарушения, такие как потеря зрения или слуха;

■ злоупотребление алкоголем или употребление наркотиков без медицинских показаний (или с превышением показаний). Такой подход не совсем типичен для врача-терапевта, поскольку мультиморбид-ность в практике российского врача, работающего в сфере соматической медицины, обычно подразумевает наличие таких заболеваний, которые в той или иной степени влияют на продолжительность жизни. В определении NICE соматическая патология ставится на один уровень проблем со здоровьем, качеством жизни, обусловленных психическими отклонениями, нарушением зрения, слуха, общей тяжестью состояния. И именно наличие даже одного соматического заболевания в сочетании с другими особенностями человека обуславливает необходимость более тщательной оценки его симптомов и последующей коррекции тактики ведения.

Очевидно, что определение мультимор-бидности и учет патологий не являются совершенными и требуют дальнейшей доработки.

Согласно принципам пропедевтики внутренних болезней, при описании клинического состояния пациента необходимо указать основное заболевание, осложнения и сопутствующую патологию.

Сопутствующий диагноз включает в себя заболевания, не связанные с основным заболеванием, не оказавшие влияние на его развитие и течение и не имеющие собственных осложнений.

В клинической практике нередко наблюдаются случаи, когда существующие у пациента два и более хронических заболевания могут существенным образом влиять на прогноз для жизни и здоровья, находиться в сложных патогенетических взаимоотношениях и развиваться, усугубляя друг друга, либо независимо от других болезней.

Для определения этих состояний вводятся такие понятия, как «конкурирующие», «сочетанные», «фоновые» заболевания, «комбинированное основное заболевание».

Конкурирующими называются заболевания, обнаруженные у больного одновременно, каждое из которых может быть причиной смерти.

Сочетанными являются заболевания, каждое из которых в отдельности практически не смертельно, но, развиваясь одновременно, эти заболевания могут стать причиной смерти.

Фоновыми являются заболевания, которые имеют существенное неблагоприятное значение в патогенезе основного заболевания или обусловливают тяжесть его течения, возникновение осложнений и приводят к летальному исходу (рис. 19.1). Несмотря на то что понятие «коморбид-ность» должно отражать наличие у пациента двух и более хронических заболеваний, патогенетически связанных между собой, не во всех исследованиях это правило соблюдалось, и сегодня вопрос о том, какие именно состояния (заболевания) можно считать коморбидными, не является до конца решенным.

Таким образом, в настоящее время нет определенности и единого подхода к выбору термина, описывающего наличие множественной патологии у одного пациента. Возможно, что для практической работы и проведения эпидемиологических исследований необходимо использование разных терминов. К примеру, с целью изучения/выявления распространенности и взаимосвязи между болезнями/состояниями в эпидемиологических исследованиях допустимо применение терминов «коморбидность» (при наличии патогенетической связи) и «полиморбидность» (при отсутствии патогенетической связи). Для клинической практики более рациональным видится применение термина «мультиморбидность», который включает не только сам диагноз, но и взаимосвязь между отдельными диагнозами, симптомами/синдромами, проблемы с мобильностью, самообслуживанием и др.

Хрупкость

Хрупкость (Frailty) и мультиморбидность являются взаимосвязанными процессами - наличие нескольких хронических заболеваний может ускорить развитие хрупкости, и наоборот. И если мультиморбидность отражается в клиническом диагнозе, то состояние хрупкости пока не находит места в медицинской документации.

Хрупкость часто рассматривают как результат аккумуляции естественных возрастных процессов на фоне заболеваний, характеризующихся снижением физиологических функций органов и систем, повышая уязвимость человека к внешним факторам и увеличивая риск смерти. Хрупкость может проявляться в виде дефицита множества биологических функций, что, как правило, не учитывается в диагнозе, клинических исследованиях и клинических рекомендациях. В то же время хрупкость не является прямым следствием старения организма. Даже в молодом возрасте наличие одного или нескольких тяжелых заболеваний может привести к состоянию хрупкости. Хрупкость может представлять собой прокси-показатель биологического здоровья

человека и биологического процесса старения (который не является полным аналогом хронологического процесса старения). Так, различия между хронологическим и биологическим возрастом даже при, казалось бы, «нормальном» старении могут быть весьма существенными - до 7,8 года.

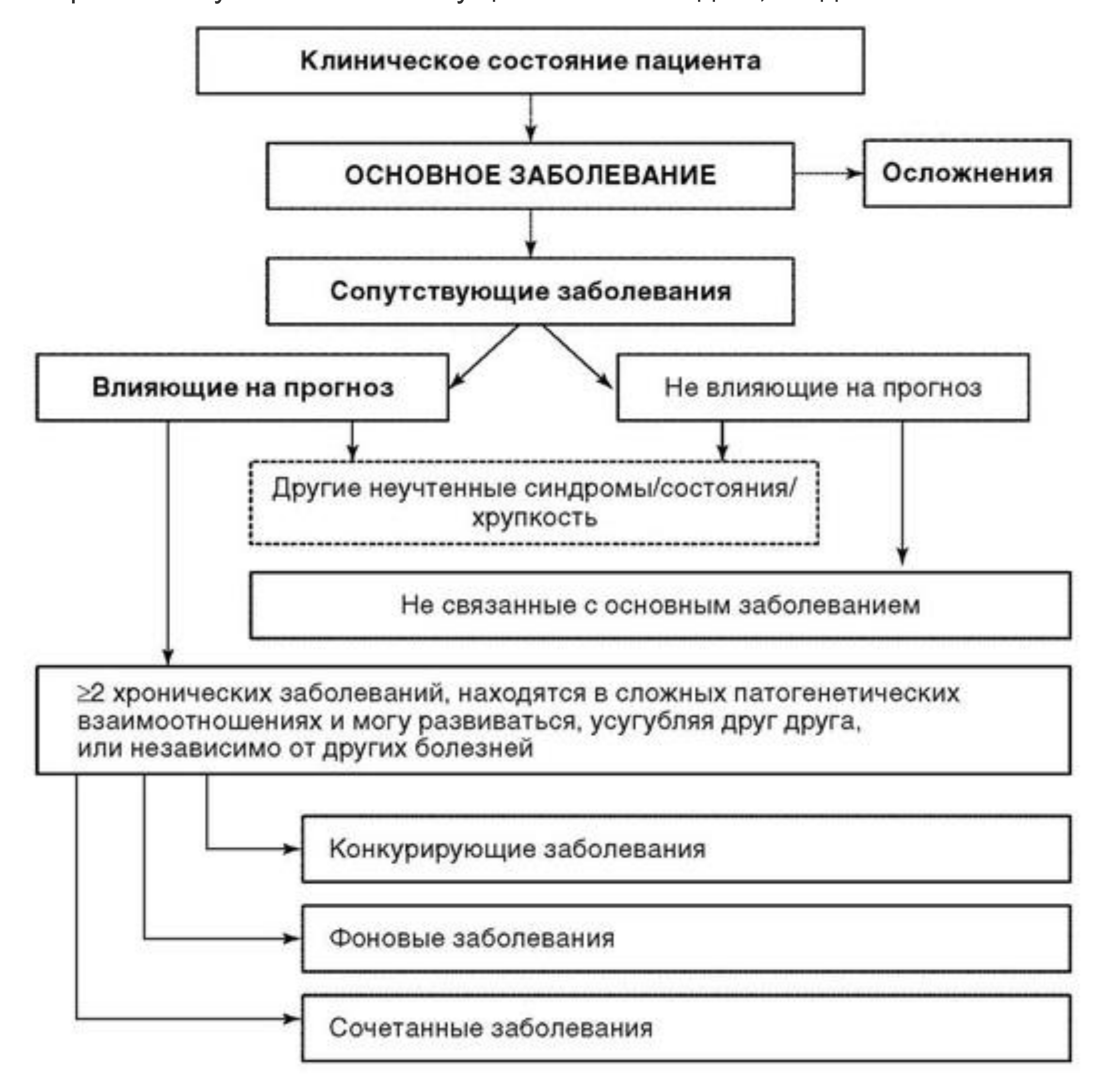


Рис. 19.1. Структура постановки диагноза

Факторы, влияющие на формирование мультиморбидности

Особенности *образа жизни и* связанные с ним *факторы риска* (курение, нездоровое питание, недостаточная физическая активность, избыточная масса тела, АГ, психосоциальные факторы и др.), взаимодействуя с генетическими особенностями, ускоряют развитие многих заболеваний.

Пол является общепризнанным фактором, определяющим мультиморбидность. Существуют различия в кластерах заболеваний между мужчинами и женщинами. Установлено, что среди женщин менее распространены ССЗ в молодом возрасте, но более распространены психогериатрические заболевания.

В процессе *старения* организма происходит так называемый *континуум* разнообразных биологических, функциональных, психологических, социальных изменений, которые зависят от генетических факторов, возрастзависимой уязвимости и различий в функционировании органов и их резерва.

Возраст является одним из факторов, способствующих изменениям в органах и системах. Нормальное старение связано с уменьшением жизненной емкости и

вентиляции легких; развитием гломеру-лосклероза и интерстициального фиброза в почках, что ассоциировано со снижением СКФ, нарушением обмена глюкозы, альдостерона, витамина D, ренина, тироксина и других процессов (табл. 19.1).

Таблица 19.1. Инволютивные изменения в организме

Орган, система	Эффекты старения	Последствия
Состав тела	↑ массы жировой ткани. ↓ мышечной ткани и воды	↑ объем распределения жирорастворимых. ↓ водорастворимых препаратов
Дыхание	↓ податливости грудной клетки и легких, жизненная емкость легких	Нарушение вентиляции и оксигенации крови
Эндокринная система	Нарушение обмена глюкозы, альдо-стерона, витамина D, ренина, тироксина	Гипергликемия, гипотиреоз, требующий высоких доз ТТГ, остеопороз
ЖКТ	↓ функции печени, моторики сфинктеров	↓ метаболизм лекарственных препаратов, запоры
Почки	↓ масса почек, кровоток, СКФ	↓ выведение некоторых ЛС, натрия
ЦНС	↓ синтез катехоламинов, дофамина, постуральные рефлексы, рецепторы, клетки мозга, кровоток. ↑ чувствительность	Шаткость походки, падения, бессонница, когнитивные расстройства. ↑ ответ на эффекты ЦНС
Сенсорные дефициты	↓ зрение, слух, чувствительность к вкусу, запахам; развитие катаракты	↓ приверженность лечению
Сердечнососудистая система	↓ эластичность аорты (медиа) и крупных артерий, ЧСС. Атеросклероз, отложение коллагена IV типа, гликозаминогликанов, кальция, распад эластана	Нарушение вентиляции и оксигенации крови; ГЛЖ. Интерстициальный фиброз; снижение чувствительности к ортостатическим реакциям. ↑ ЧСС
Иммунная система	↑ чувствительность к инфекциям ↓ иммунитет	Частое использование антибиотиков
Мышцы, скелет	↓ мышечная ткань. ОА, остеопороз	Частое использование анальгетиков, НПВП. Высокий риск падений и переломов

Комплексная патология многие годы рассматривалась как неотъемлемая часть процесса старения, но на сегодняшний день показано, что сочетание заболеваний нередко встречается и у лиц трудоспособного возраста. Помимо этого, в последние годы возрастает роль комплексной патологии в качестве негативного прогностического фактора при многих заболеваниях, что влияет на общую заболеваемость, летальность, затраты на организацию медицинской помощи и возможности лечебно-диагностического процесса.

Мультиморбидность имеет социальную структуру - чаще и раньше встречается у лиц с более *низким социально-экономическим статусом* и на сегодняшний день не может рассматриваться только как неотъемлемый компонент старения организма, так как затрагивает лиц и трудоспособного возраста.

Атеросклероз, неинфекционное воспаление включены в патогенез широкого спектра заболеваний как непосредственно, так опосредованно через разнообразные системы организма.

Еще один фактор формирования муль-тиморбидности - *ятрогения* - любые нежелательные или неблагоприятные последствия профилактических, диагностических и лечебных вмешательств или процедур, которые приводят к нарушениям функций организма, ограничению привычной деятельности, инвалидности или летальному исходу; осложнения медицинских мероприятий, развивающиеся в результате как ошибочных, так и правильных действий врача.

Учитывая, что в реальной клинической практике врач имеет дело с пациентами с одним или несколькими заболеваниями, наличием или отсутствием хрупкости, для оптимизации тактики ведения пациентов в качестве рабочего инструмента целесообразно использовать шкалы оценки функционального состояния пациента. Наиболее простой и приемлемой в общей практике является шкала оценки общего состояния пациента, предложенная экспертами ВОЗ в 2009 г. (табл. 19.2).

Таблица 19.2. Шкала оценки общего состояния пациента (WHO Performance status)

Балл	Характеристика
1	Пациент неспособен выполнять тяжелую работу, но может выполнять легкую или сидячую работу (например, легкую домашнюю или канцелярскую работу)
2	Пациент лечится амбулаторно, способен к самообслуживанию, но не может выполнять работу. Более 50% времени бодрствования проводит активно - в вертикальном положении
3	Пациент способен к ограниченному самообслуживанию, проводит в кресле или постели более 50% времени бодрствования
4	Пациент совершенно не способен к самообслуживанию, прикован к креслу или постели
5	Смерть

При наличии 3-4 баллов по шкале «WHO performance status scale» *целесообразно* использовать не клинические рекомендации и стандартные схемы лечения хронического заболевания, а составлять индивидуальный план с учетом качества жизни пациента, прогнозируемой продолжительности жизни, социально-экономических последствий лечения.

Индекс Charlson предложен для оценки отдаленного прогноза больных и представляет собой балльную систему оценки (от 0 до 40) определенных заболеваний с целью предсказания вероятности летального исхода. Отсутствие учета ряда заболеваний и их тяжести является существенным ограничением данной методики (табл. 19.3).

Возможно проведение *«экспресс-оценки хрупкости»* на уровне *первичной медико-санитарной помощи.* Предложено учитывать следующие параметры.

■ *Неформальная оценка скорости ходьбы* (например, оценка времени, затраченного пациентом для того, чтобы дойти до двери, или на преодоление какого либо расстояния в помещении, по сравнению с другими пациентами или здоровыми людьми).

■ *Формальная оценка скорости ходьбы* (более чем 5 с для того, чтобы пройти 4 м).

■ *Самооценка здоровья* («Как бы вы оценили свое здоровье по шкале от 0 до 10?»). Показатель 6 или менее может указывать на хрупкость/слабость/немощность.

Принципы оказания помощи мультиморбидному пациенту

В мире сегодня делается акцент на необходимости индивидуального подхода к ведению пациента, мультидисциплинар-ной экспертной оценке состояния.

Таблица 19.3. Шкала коморбидности Чарльсона

1	ИМ. ХСН. Периферические атеросклеротические заболевания артерий. Атеросклероз мозга: перенесенный инсульт без или с минимальными последствиями. Деменция. Заболевания легких. ЯБ.

	Болезни печени (гепатит; цирроз и портальная гипертензия исключены). СД (без необратимых поражений внутренних органов; в случае коррекции диетой – баллы не начисляются)
2	Перенесенный инсульт с последствиями. Умеренная или выраженная ХБП. СД с вовлечением в процесс органов-мишеней (ретинопатия, нефропатия, полинейропатия, неконтролируемый). Злокачественные опухоли без метастазов (исключена полная ремиссия >5 лет). Лейкемия. Лимфомы
3	Тяжелое поражение печени
6	Злокачественные опухоли (с метастазированием). СПИД (болезнь, но не только виремия)

При вычислении индекса коморбидности суммируются баллы за возраст: 1 балл (50-59 лет), 2 балла (60-69), 3 - (70-79), 4 - 80-89 и баллы за наличие у больного перечисленных ниже заболеваний.

Во многих современных рекомендациях по ведению пациентов с разными заболеваниями рекомендовано взвесить риск и преимущества методов диагностики и лечения при назначении исследований и методов лечения отдельных заболеваний/состояний с учетом индивидуальной клинической ситуации. При этом обязательно следует информировать пациента о возможных последствиях лечения. Особое внимание должно уделяться выбору тактики ведения пожилых пациентов, особенно при высоком риске летальных исходов и осложнений.

Вероятно, определенным развитием по спирали принципа «лечить больного, а не болезнь» являются 2 новые концепции.

■ Российская - 4П-медицина.

■ Зарубежная - минимально разрушительная медицина («minimany disruptive medicine»).

4П-медицина базируется на использовании информационных технологий с целью обеспечения в процессе оценки состояния здоровья и выбора тактики ведения четырех основополагающих принципов.

1. *Персонализация* (безопасность персональных данных; прозрачность для всех участников процесса).

2. *Предсказательность* (возможность прогнозирования проблем).

3. *Превентивность* (устранение проблем до их появления, защищенность от вредных воздействий - принцип «не навреди»).

4. *Партисипативность* (совместная работа врача и пациента, приверженность окружения пациента реализации стратегии лечения).

Концепция *минимально разрушительной медицины* основана на пациентоориентированном подходе, считая приоритетом оказания помощи цели пациента в отношении его жизни и здоровья, одновременно сводя к минимуму *разрушительное воздействие здравоохранения на жизнь пациентов.*
Под разрушительным воздействием здравоохранения понимают:

1) риски и негативные последствия применения методов диагностики и лечения, которые значительно возрастают в результате разобщенности деятельности всех служб помощи; 2) сопровождающее новые технологии значительное «бремя» лечения (осложнений, нежелательных явлений, не необходимых финансовых затрат) для пациентов, их близких и опекунов, а также системы здравоох ранения.

Снижения *разрушительного воздействия здравоохранения* предполагается достигнуть за счет лучшей координации деятельности всех служб помощи и минимизации «бремени лечения».

Эта концепция развивается на основании понимания того, что по очень многим клиническим вопросам отсутствуют надежные доказательства о преимуществе той или иной тактики ведения пациента, особенно в долгосрочной перспективе с учетом всех имеющихся индивидуальных особенностей, осознания существенного влияния немедицинских факторов на планирование, оказание медицинской помощи и результаты лечения. Формируется общемировая тенденция включения пациента в процесс выбора лечения, придания большей значимости его личным приоритетам.

Выделяют 4 принципа МРМ.

1. Определение ресурсоемкости (возможности лечения, возможности пациентов, материально-технические возможности, возможности системы здравоохранения). Следует признать, что во всех странах мира, даже самых благополучных, выбор методов лечения зависит от множества немедицинских факторов (географическая и финансовая доступность медицинской помощи и фармпрепаратов, социального ухода, условия жизни, помощь родственников; сложность организации мультидисциплинарной медицинской помощи).

2. Тесное координированное сотрудничество (партнерство) в клинической практике - акцент на ведущую роль врача первичного звена здравоохранения в ведении пациентов с мультиморбидно-стью. Огромное внимание должно уделяться мотивационным беседам - целенаправленному, динамичному непрерывному процессу работы и способу общения с пациентом, в ходе которого изменяется баланс аргументов ЗА и ПРОТИВ, становится очевидным преобладание негативных последствий и необходимость изменить свое поведение, отношение к болезни, к своему здоровью.

3. Учет наличия мультиморбидности с точки зрения медицины доказательств - необходимо расширять знания об этой проблеме и добиваться рассмотрения этой проблемы с точки зрения медицины доказательств, так как в большинстве РКИ пациенты с коморбидностью не включаются. Улучшение координации оказания медицинской помощи зависит от улучшения наших знаний, уровня образования врачей, вовлечения в процесс весомых доказательств, принципов клинической практики в рекомендации и руководства для отработки принципов ведения пациентов с мультиморбидностью (диабет, ХСН, ХОБЛ).

Следует признать, что сегодня в мире очень мало доказательных данных (очень много факторов, влияющих на результат) об эффективности тех или иных методов лечения у мультиморбидных и хрупких пациентов. Эффективность, доказанная в РКИ, не всегда совпадает с результатами в клинической практике, а клинические рекомендации часто основаны на экспертных мнениях.

4. Приоритетное значение в принятии решений о тактике ведения имеет мнение пациента. Вовлеченность пациента в процесс принятия любых решений относительно обследования, лечения, реабилитации и других аспектов должно стать приоритетным направлением на современном этапе.

Таким образом, обсуждение тактики ведения включает обсуждение с пациентом вопросов «бремени болезней» (как болезни/ проблемы со здоровьем влияют на качество повседневной жизни и благосостояние) и «бремени лечения» (как лечение влияет и будет влиять на повседневную жизнь пациента, какие альтернативные методы лечения используются и где пациент их получает; наличие любых побочных эффектов; применение нефармакологических процедур - диета, программы физических упражнений и психотерапия). Целесообразно обсуждать необходимость/возможность участия в принятии решений по вопросам проведения

диагностических исследований, методов лечения членов семьи и/или других лиц. При ожидаемой небольшой продолжительности жизни или «хрупкости» сложным вопросом является обсуждение с пациентом необходимости продолжения или возможности прекращения приема ЛС, которые оказывают пользу лишь в долгосрочной перспективе, не влияя на прогноз или качество жизни в ближайшей перспективе, применения нефармакологических методов лечения как возможной альтернативы некоторым препаратам - если пациент не уверен в пользе или испытывает негативные эффекты от лечения.

В идеале после обсуждения ценностей и приоритетов пациента целесообразно разработать и согласовать с ним индивидуальный план ведения, который может включать назначение новых методов лечения, прекращение немедикаментозного лечения и приема отдельных препаратов или их замену на другие препараты. При этом пациент должен быть проинформирован об ожидаемых изменениях в состоянии здоровья на фоне коррекции лечения. Назначение ответственного лица за координацию помощи пациенту между другими специалистами, службами здравоохранения и социальной защиты сможет помочь контролировать состояние муль-тиморбидного пациента (рис. 19.2).

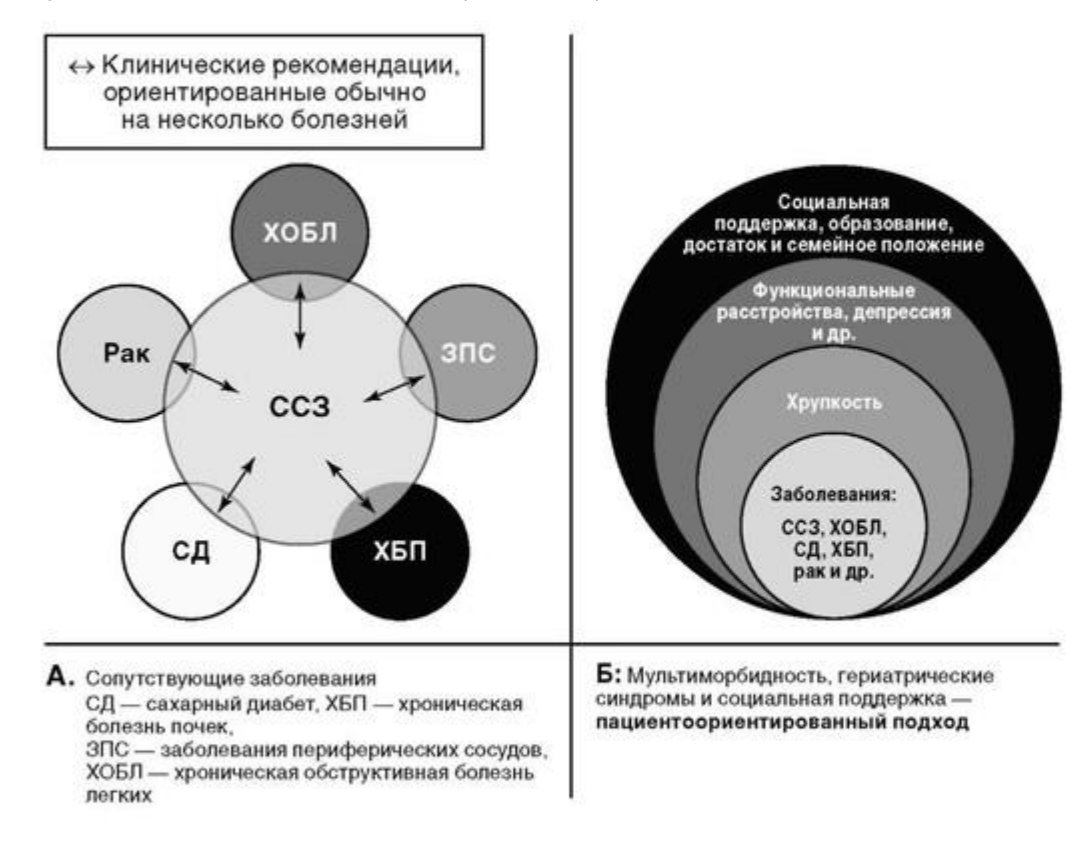


Рис. 19.2. Интегрированный подход к мультиморбидному пациенту

Принципы лекарственной терапии мультиморбидного пациента включают:

■ индивидуальный подбор препарата;

■ минимизацию лекарственной нагрузки на больного;

■ строгое обоснование сочетанного использования препаратов;

■ контроль за разовой и суточной дозами;

■ предупреждение развития толерантности к препаратам и феномена отмены;

■ применение необходимых препаратов с наибольшей эффективностью при минимальном побочном действии.

Приложение 1. Общие принципы к выбору метода лечения

При назначении пациентам с мульти-морбидностью исследований и лечения необходимо тщательно взвесить все риски и преимущества методов, рекомендованных для диагностики и лечения отдельных заболеваний и состояний на индивидуальной основе, обсудить риски и преимущества с пациентом, учитывая его предпочтения.

Такой принцип необходимо использовать, если у человека имеется одно из следующих состояний/проблем:

■ трудность с выполнением рекомендаций по лечению или повседневной деятельности;

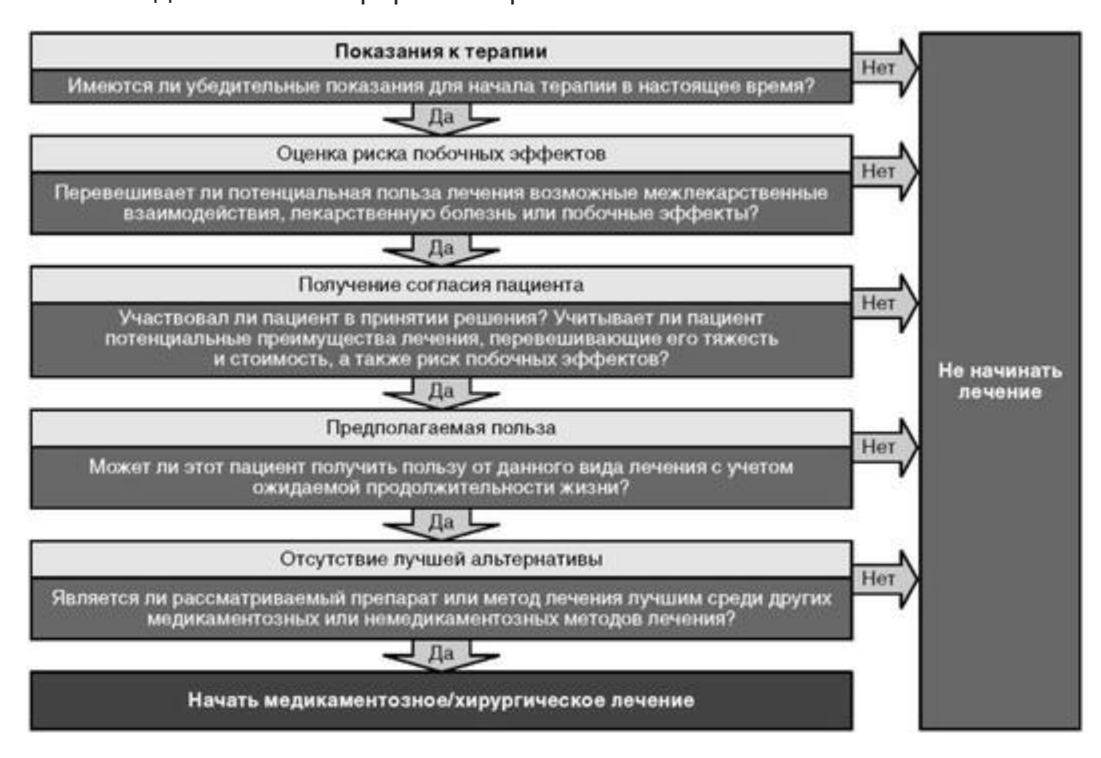
■ необходимость постоянного постороннего ухода, необходимость в нескольких видах помощи (медицинская, возможно мультидисциплинарная, + социальная помощь);

■ имеются хронические/рецидивирующие физические и психические заболевания/состояния;

■ наличие «хрупкости» (немощности);

■ часто возникает потребность в незапланированной или неотложной помощи;

■ необходимость полифармакотерапии.

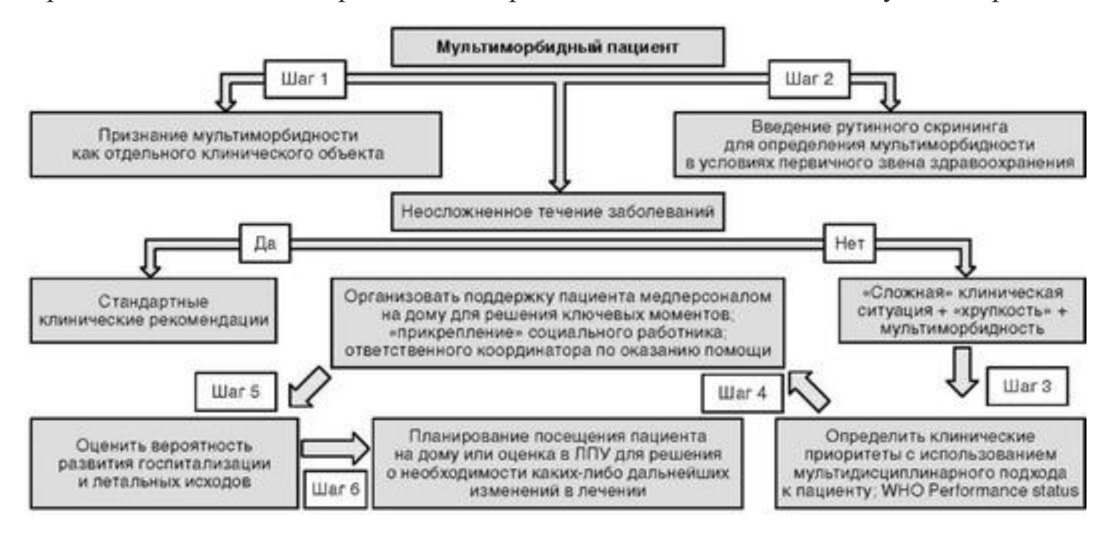


Приложение 2. Выбор лекарственных препаратов в зависимости от патологии у пациента с артериальной гипертензией

	Диуретики	БМКК	ИАПФ	АРА	БАБ	α-Блок
Астма/ХОБЛ					x	
Подагра	x			√		
Сахарный диабет	x		√	√	x	
Аортальный стеноз		x	x	x		x
2-сторонний стеноз поч. артерий			x	x		x
Хроническая болезнь почек	x		√	√		x
Запор		x				
Недержание мочи	x	x				
Гипертрофия простаты						√

Поражение периф. сосудов					x	
Хроническая сердечная недостаточность	√	x	√	√	√	
Брадикардия		x			x	x
Постинфарктный кардиосклероз		x	√	√	√	
Фибрилляция предсердий		√	√	√	√	
Стенокардия		x	√		√	

Приложение 3. Шесть практических рекомендаций по ведению мультиморбидного пациента



Приложение 4. «Красные флаги» - экстренная необходимость консультации специалиста

Симптомы	Возможная локализация рака	Рекомендации
Потеря аппетита или раннее насыщение		
Необъяснимая потеря аппетита	Легкие, пищевод, желудок, толстый кишечник, поджелудочная железа, мочевой пузырь, почки	Оценка дополнительных симптомов, признаков, которые могут помочь выяснить, какая локализация рака является наиболее вероятной. Предложите срочное (в течение 2 нед) обследование
Необъяснимая потеря аппетита, возраст старше 40, злостный курильщик	Легкие, мезотелиома	Срочная (в течение 2 нед) рентгенография легких
Необъяснимая потеря аппетита, возраст старше 40, в анамнезе контакт с асбестом	Мезотелиома	Срочная (в течение 2 нед) рентгенография легких
Необъяснимая потеря аппетита, возраст старше 40, кашель, одышка, боли	Легкие, мезотелиома	Срочная (в течение 2 нед) рентгенография легких
Потеря аппетита или быстрое насыщение (постоянное, частое - особенно более 12 раз в месяц) у женщин, особенно в возрасте 50 лет и старше	Яичники	Обследование на выявление рака яичников
Тромбоз глубоких вен		
Тромбоз глубоких вен	Мочеполовая система, рак молочной железы, кишечник или легкие	Оценка дополнительных симптомов, признаков, которые могут помочь выяснить, какой рак является наиболее вероятным. Предложите срочное (в течение 2 нед) обследование
СД		
Впервые выявленный диабет с потерей веса, в возрасте 60 лет и старше	Поджелудочная железа	Предложите срочное (в течение 2 нед) проведение КТ, или УЗИ, если КТ выполнить невозможно

Слабость		
Необъяснимая слабость, 40 лет и старше, курильщик	Легкие, мезотелиома	Срочная (в течение 2 нед) рентгенография легких
Необъяснимая слабость, 40 лет и старше, контакт с асбестом	Мезотелиома	Срочная (в течение 2 нед) рентгенография легких
Необъяснимая слабость, возраст старше 40, кашель, одышка, боли	Легкие, мезотелиома	Срочная (в течение 2 нед) рентгенография легких
Постоянная слабость у взрослого	Лейкемия	Развернутый анализ крови в течение 48 ч
Необъяснимая слабость у женщин	Яичники	Обследование на выявление рака яичников
Лихорадка		
Необъяснимая лихорадка	Лейкемия	Развернутый анализ крови в течение 48 ч
Симптомы	Возможная локализация рака	Рекомендации
Необъяснимая лихорадка и спленомегалия у взрослого	Неходжкинская лимфома	Соответствующее обследование в течение 2 нед
Необъяснимая лихорадка и лимфаденопатия у взрослого	Ходжкинская лимфома или неходжкинская лимфома	Соответствующее обследование в течение 2 нед
Инфекции		
Симптомы и признаки	Возможная локализация рака	Рекомендации
Частые, необъяснимые инфекции у взрослых	Лейкемия	Развернутый анализ крови в течение 48 ч
Ночная потливость		
Ночная потливость и необъяснимая спленомегалия у взрослых	Неходжкинская лимфома	Соответствующее обследование в течение 2 нед
Ночная потливость и необъяснимая лимфаденопатия у взрослых	Ходжкинская лимфома или неходжкинская лимфома	Соответствующее обследование в течение 2 нед
Бледность кожного покрова		
Бледность	Лейкемия	Развернутый анализ крови в течение 48 ч
Зуд		
Зуд и необъяснимая спленоме-галия у взрослых	Неходжкинская лимфома	Соответствующее обследование в течение 2 нед
Зуд и необъяснимая лимфаде-нопатия у взрослых	Ходжкинская лимфома или неходжкинская лимфома	Соответствующее обследование в течение 2 нед
Потеря массы тела		
Незапланированная потеря веса	Легкие, пищевод, желудок, толстый кишечник, поджелудочная железа, мочевой пузырь, почки	Оценка дополнительных симптомов, признаков, которые могут помочь выяснить, какая локализация рака является наиболее вероятной. Предложите срочное (в течение 2 нед) обследование
Незапланированная потеря веса, боль в области живота, 40 лет и старше	Колоректальный рак	Обследование в течение 2 нед
Незапланированная потеря веса с ректальным кровотечением, старше 50 лет	Колоректальный рак	Обследование в течение 2 нед
Незапланированная потеря веса без кровотечения, старше 50 лет	Колоректальный рак	Обследование в течение 2 нед
Незапланированная потеря веса, 40 лет и старше, курильщик	Легкие, мезотелиома	Срочная (в течение 2 нед) рент-генография легких
Незапланированная потеря веса, 40 лет и старше, контакт с асбестом	Мезотелиома	Срочная (в течение 2 нед) рент-генография легких

Потеря веса, кашель или усталость, утомляемость, одышка или боль в области грудной клетки или необъяснимая потеря аппетита, 40 лет и старше	Легкие, мезотелиома	Срочная (в течение 2 нед) рентгенография легких
Незапланированная потеря веса и необъяснимая спленомегалия у взрослых	Неходжкинская лимфома	Соответствующее обследование в течение 2 нед
Симптомы	Возможная локализация рака	Рекомендации
Незапланированная потеря веса и необъяснимая лимфаденопатия у взрослых	Ходжкинская лимфома или неходжкинская лимфома	Соответствующее обследование в течение 2 нед
Потеря веса, боль в эпигастрии, рефлюкс, диспепсия, 55 лет и старше	Пищевод, желудок	Эндоскопическое обследование в течение 2 нед
Незапланированная потеря веса у женщин	Яичники	Обследование на выявление рака яичников
Потеря веса, боль в области живота, спины, тошнота, рвота, запоры или вновь развившийся СД, возраст 60 лет и старше	Поджелудочная железа	Предложите срочное (в течение 2 нед) проведение КТ или УЗИ, если КТ выполнить невозможно
Потеря веса, увеличением количества тромбоцитов или тошнотой или рвотой, возраст 55 лет и более	Пищевод, желудок	Эндоскопическое обследование

Литература

1. Шишкин С.В., Боярский С.Г., Власов В.В., Засимова Л.С., Колосницына М.Г., Кузнецов П.П. Здравоохранение: необходимые ответы на вызовы времени. М.: ВШЭ, 2018.

2. Cassell A., Edwards D., Harshfield A., Rhodes K., Brimicombe J., Payne R., Griffin S. The epidemiology of multimorbidity in primary care: a retrospective cohort study // Br J Gen Pract. 2018. Vol. 68, N 669. P. e245-e251. DOI: https:// doi.org/10.3399/bjgp18X695465

3. Clinical assessment and management of multimorbidity: summary of NICE guidance // BMJ. 2016. Vol. 354. P. i4843 doi: org/10.1136/bmj.i4843.

4. Драпкина О.М., Самородская И.В., Ларина В.Н., Лукьянов М.М. Вопросы организации помощи пациентам с мультимор -бидной патологией: аналитический обзор международных и российских рекомендаций. Профилактическая медицина. 2019; 22(2): 107-114. https:// doi.org/10.17116/profmed201922021107

5. Mahmoudpour S., Baranova E., Souver-ein P. et al. on behalf of the PREDIC-TION-ADR consortium. Determinants of Angiotensin Converting Enzyme-inhibitor (ACEI) intolerance and angioedema in the UK Clinical Practice Research Datalink // Br J Clin Pharmacol. 2016. Vol. 82, N 6. P. 1647-1659. doi: 10.1111/ bcp.13090.

6. May C., Montori V., Mair F. We need minimally disruptive medicine // BMJ. 2009. Vol. 11. P. 339:b2803. https://doi: 10.1136/bmj.b2803

7. Ording A., Sorensen H. Concepts of comor-bidities, multiple morbidities, complications, and their clinical epidemiologic analogs // Clin Epidemiol. 2013. Vol. 5. P. 199-203. doi: 10.2147/CLEP.S45305.

8. Pefoyo A., Bronskill S., Gruneir A., Calza-vara A., Thavorn K., Petrosyan Y.; Maxwell C., Bai Y.; Wodchis W. The Increasing Burden and Complexity of Multimorbidity // BMC Public Health. 2015. Vol. 15, N 415. DOI: 10.1186/s12889-015-1733-2.

9. Rocca W., Boyd C., Grossardt B., Bobo W., Rutten L., Roger V. Prevalence of multimorbidity in a geographically defined american population: patterns by age, sex, and race/ethnicity // Mayo Clin Proc. 2014. Vol. 89, N 10. P. 1336-49. doi: 10.1016/j.mayocp.2014.07.010.

10. Wallace E., Guthrie B., Lewi C, Fahey T., Smith S. Managing patients with multimorbidity in primary care // BMJ. 2015. Vol. 350 doi: https://doi.org/10.1136/bmj.h176.

11. WHO performance status scale. In: Dictionary of Pharmaceutical Medicine. Vienna: Springer, 2009. P. 194 https://link. springer.com/chapter/10.1007/ 978-3-211-89836-9_1473

Глава 20. Приверженность лечению: проблемы и пути решения

Приверженность лечению рассматривается как «степень соответствия поведения пациента рекомендациям врача в отношении регулярности приема препарата, его дозы и интервала между приемами, а повышение эффективности мероприятий, направленных на улучшение приверженности к лечению, может иметь гораздо большее влияние на здоровье населения, чем усовершенствование каких-либо отдельных медицинских процедур».

Приверженность медицинским назначениям является наиболее важным компонентом многих лечебных программ, а ее отсутствие в последние годы расценивается как независимый фактор риска госпитализаций, неблагоприятного прогноза и незапланированных финансовых затрат.

Низкая приверженность лечению встречается у 15,3-25%, а в пожилом возрасте - у более чем 50% больных с разными заболеваниями.

К первичной приверженности относят получение пациентами препаратов в аптеке после выписки рецепта врачом, к вторичной - соблюдение пациентом всех назначений: выполнение рекомендаций по приему медикаментов (предписанный режим, дозировки), соблюдению здорового образа жизни и ограничению рисков (например, рекомендация не злоупотреблять алкоголем и обжорством - даже во время праздников).

Приверженность лечению - многокомпонентный феномен, определяемый пятью основными составляющими: заболеванием, пациентом, врачом и системой здравоохранения в целом, социальными/ экономическими факторами и лечением (табл. 20.1).

Все перечисленные факторы важны, и среди них невозможно выделить самый главный и определяющий поведение человека.

Факторы риска низкой приверженности, связанные с заболеванием

Приверженность пациентов лечению при разных заболеваниях может существенно отличаться. Длительно протекающие заболевания требуют постоянного приема лекарственных препаратов, а также соблюдения ограничений, касающихся образа жизни, что выполняет не каждый пациент.
При длительном течении заболевания и его осложнениях формируются необратимые изменения в органах-мишенях, не позволяющие больному ощутить мгновенный эффект от приема лекарственных препаратов. Нарушения режима или низкая дисциплина также не позволяют достичь быстрого эффекта терапии, что не мотивирует пациентов к постоянному приему лекарств.

Мультиморбидность тесно связана с по-липрагмазией (от poly - много и pragma - предмет, вещь), а назначение большого количества препаратов на длительный период времени в большинстве случаев увеличивает риск нежелательных взаимодействий и снижает ответ на терапию.

Иногда пациенты сознательно пропускают прием медикаментов, параллельно получая терапию по поводу сопутствующих заболеваний, опасаясь за неблагоприятный исход вследствие лекарственных взаимодействий.

Таблица 20.1. Пять составляющих приверженности лечению

Связанные с заболеванием
• Выраженность симптомов заболевания. • Скорость прогрессирования заболевания. • Физическое, психическое и социальное состояние пациента. • Сопутствующая патология (депрессия, алкоголизм, наркомания). • Хроническое бессимптомное течение заболевания. • Эффективные методы лечения
Связанные с пациентом
• Возраст • Знания пациента о заболевании. • Мотивация к лечению. • Ожидания от лечения. • Физические нарушения (проблемы со зрением, передвижением). • Забывчивость, непонимание назначений врача. • Страх побочных эффектов, привыкание к терапии. • Предыдущий опыт лечения
Связанные с лечением
• Стойкие побочные эффекты, связанные с лечением. • Сложная схема приема лекарственных препаратов
Связанные с врачом/системой здравоохранения
• Степень развития медицинской системы в целом. • Степень развития системы распределения медицинских услуг • Образование медицинского персонала (в частности, его представления о проблеме приверженности пациентов к терапии). • Система образования пациентов и их длительного наблюдения. • Время, отводимое на консультацию пациента
Социальные/экономические
• Состояние микросоциальной среды человека (непонимание серьезности состояния заболевшего членами семьи). • Социально-экономический статус пациента (материальное положение, уровень образования, социальная поддержка, стоимость лечения, ситуация в семье и др.). • Раса. • Военные действия на территории страны. • Возраст

Факторы риска низкой приверженности, связанные с пациентом

Проблема приверженности лечению является мультидисциплинарной, и разное отношение пациентов к лечению нередко связано с особенностями самого пациента, а не с характером заболевания.

На приверженность влияют пол и возраст больного: показано, что приверженность выше среди женщин и улучшается с возрастом. Женщины чаще, чем мужчины, привержены более длительному лечению. Лица, не достигшие пенсионного возраста, более привержены рекомендациям врача и делают это регулярнее, чем лица старшего возраста.

Ощущение улучшения самочувствия на фоне приема лекарственных препаратов мотивирует пациентов на выполнение рекомендаций лечащего врача.

Невосприятие болезни, одиночество, стресс, низкий уровень экономического статуса и образования, недостаток знаний о заболевании, невовлеченность в план лечения больного, низкий уровень интегративного интеллекта, внутренняя конфликтность - это факторы низкой приверженности длительному лечению.
Факторы, связанные с больным, могут быть условно разделены на непреднамеренные и преднамеренные

К *непреднамеренной* неприверженности относят ситуации, когда пациент не понимает, чего от него ожидают вследствие неэффективного взаимодействия с врачом, и не следует рекомендациям. К этому виду неприверженности также отнесены ситуации, когда пациенты хотят выполнять рекомендации врача, но не могут.

При *преднамеренной* неприверженности пациент знает, чего от него ждет врач, но осознанно не выполняет его рекомендации. Все это чрезвычайно актуально для пациентов старшей возрастной группы, так как нередко наблюдается нарушение когнитивного статуса, тесно связанного со снижением приверженности лечению за счет нарушения памяти, концентрации внимания и/или интеллекта (табл. 20.2).

Таблица 20.2. Виды неприверженности лечению

Непреднамеренная	Преднамеренная
Забывчивость. Невнимательность. Психические заболевания. Ограничения, связанные с условиями работы. Непонимание рекомендаций врача (языковый барьер, сложный режим лечения)	Страх побочных эффектов (действительных или мнимых). Стоимость препарата. Психические заболевания. Отсутствие веры в пользу лечения. Страх зависимости от лекарств. Страх опасности лекарства для организма. Нежелание лечиться. Отсутствие очевидной выгоды. Необходимость «лекарственных каникул»

Нежелание пациента принимать рекомендованные врачом препараты, прием несоответствующей дозы или прием препаратов в неправильное время, «пропуск по забывчивости», самовольное прекращение лечения («лекарственные каникулы»), непосещение врача и несоблюдение рекомендаций по изменению образа жизни снижают приверженность лечению. Нередко прерывание лечения сказывается на состоянии пациента более значимо, чем полное его отсутствие. Недостаточная приверженность лечению может быть обусловлена тем, что необходимый режим дозирования и его значение не были адекватно объяснены пациенту или пациент неправильно понимает необходимость приема конкретных дозировок лекарственных препаратов. Важный фактор, влияющий на приверженность длительному лечению, особенно пациента, наблюдающегося на амбулаторном этапе, - это удовлетворенность пациента от лечения.

Немалое место занимают социальные аспекты низкой приверженности: изменение материального положения, переезд на новое место жительства, повышение стоимости лечения, появление сопутствующих заболеваний, требующих дополнительного лечения.

Факторы риска низкой приверженности, связанные с врачом

Доверительные и доброжелательные отношения между больным и лечащим врачом могут помочь преодолеть значительные препятствия в неприверженности лечению.

Для успешного лечения пациентов необходима приверженность врача принципам рациональной терапии и современным рекомендациям, а для установления доверительных отношений с больным врач должен быть образованным, отзывчивым и внимательным.

Нередко врачи склонны недооценивать роль факторов низкой приверженности, связанной с ними самими. Одной из причин этого может быть «синдром выгорания», которому подвержены 37% мужчин врачей и 45% женщин врачей. Ключевые признаки синдрома эмоционального выгорания: истощение, когда после периода повышенной активности наступает чувство усталости, не проходящее после ночного сна; падение самооценки, потеря веры в профессиональные возможности и, наконец, личная отстраненность, когда утрачивается связь с больным, который воспринимается на уровне неодушевленного предмета, само присутствие которого неприятно.

Факторы риска низкой приверженности, связанные с лечением

Сложный режим дозирования, длительность лечения, высокая стоимость, побочные эффекты лечения снижают приверженность.

Препарат для длительного применения должен быть эффективным, обладать минимумом побочных эффектов, иметь удобный режим дозирования, не ухудшать качество жизни больного и, по возможности, благоприятно влиять на прогноз жизни.

Применение фиксированных комбинаций препаратов разных фармакологических групп является перспективным путем преодоления низкой приверженности. За счет снижения дозы препарата достигается уменьшение числа побочных явлений, а комбинация препаратов в одной таблетке позволяет влиять на разные звенья патогенеза, кроме того, повышается соотношение эффективность/переносимость и снижается стоимость лечения. Фиксированная комбинация всегда рациональна; обеспечивает лучшее органопротективное действие и уменьшение риска сердечно-сосудистых осложнений; позволяет сократить количество принимаемых лекарственных препаратов, что существенно повышает приверженность лечению.

Хорошая переносимость препарата, простота, удобство режима терапии, подбор эффективного лечения за короткий период времени - факторы, определяющие приверженность лечению.

Факторы риска низкой приверженности, связанные с социально-экономическими факторами

На сегодняшний день отсутствуют убедительные доказательства, рассматривающие социально-экономическое положение в качестве независимого предиктора приверженности лечению. Однако показано, что некоторые его аспекты (низкий уровень дохода и образования, отсутствие работы и социальной поддержки; нестабильные жилищные условия, неурядицы в семейной жизни, удаленность от медицинского учреждения и высокая стоимость общественного транспорта, высокая цена на медикаменты) вносят существенный вклад в снижение приверженности лечению.

Микросоциальная среда человека (семья, друзья, коллеги по работе, соседи по дому и палате в больнице) определяет ценности в повседневной жизни. Ее положительное состояние, по системе сложившихся в обществе оценок, оказывает существенное влияние на повышение мотивации к лечению и соблюдению рекомендаций врача. Семья выполняет посредническую и защитную функции в отношениях между индивидом и обществом по таким важным для сохранения здоровья вопросам, как

лекарственная терапия, медицинская и коммуникативная активность, характер питания, режим сна и др. На психологическое состояние пациента влияют как симптомы заболевания, так и восприятие близкими людьми его болезни. Понимание серьезности состояния заболевшего члена семьи как в клиническом, так и психологическом плане может способствовать улучшению приверженности к терапии и качества жизни.

Пути разрешения проблем низкой приверженности лечению и возможности их контроля

Три подхода можно выделить для достижения приверженности лечению в течение длительного периода времени: ее оценка, предупреждение, улучшение и поддержка.

Оценка приверженности к лечению возможна несколькими путями: опрос пациента на приеме у врача; применение вали-дированных опросников и шкал; подсчет таблеток; измерение концентрации препаратов или их метаболитов в жидкостях организма (в крови или моче); электронный мониторинг приверженности.

В повседневной работе врача удобнее использовать простые вопросы, валиди-рованные опросники или клинические интервью, не требующие больших затрат времени и предназначенные для предварительной оценки приверженности. К ним относятся шкала Мориски-Грин, состоящая из 4 вопросов, суммарный балл которой позволяет достаточно быстро оценить степень приверженности лечению.

В оригинальной шкале каждый пункт оценивается по принципу «Да-Нет», при этом ответ «Да» оценивается в 0 баллов, а ответ «Нет» - в 1 балл.

Текст опросника.

1. Вы когда-нибудь забывали принять препараты?

2. Не относитесь ли Вы иногда невнимательно к часам приема лекарственного препарата?

3. Не пропускаете ли Вы прием препаратов, если чувствуете себя хорошо?

4. Если Вы чувствуете себя плохо после приема лекарственного препарата, не пропускаете ли Вы следующий прием?

При утвердительном ответе на один из 4 вопросов диагностировалось снижение приверженности больного лечению.

Группы пациентов высокого риска неприверженности к лечению, требующие особого внимания, представлены ниже.

1. Социально-неблагополучные группы.

- Лица с низким и очень низким доходом.

- Принадлежность к низкоквалифицированной профессиональной группе.
- Лица с низким уровнем образования.

2. Люди, лишенные социальной поддержки.

- Одиноко проживающие люди.

- Люди, потерявшие близких.

3. Люди, находящиеся в состоянии стресса.

- Дома.

- На работе - длительный ненормированный рабочий день, высокие психологические нагрузки, несправедливая оплата труда.

4. Люди, находящиеся в состоянии депрессии/тревожности.

5. Люди с когнитивными нарушениями.

Залогом высокой приверженности лечению является своевременное выявление заболевания, правильно разработанная тактика ведения пациента и его постоянное наблюдение.

Одним из подходов является организация лечебной программы с обучением больных, которая может осуществляться как в стационаре, так и на амбулаторном этапе.

В настоящее время имеется достаточно аргументов в пользу целесообразности обучения больных, так как это формирует правильное представление о заболевании, факторах риска его возникновения и прогрессирования, способствует лучшему выполнению комплекса врачебных рекомендаций. Одним из компонентов лечебной программы, помимо образования больного, является формирование у него навыков самоконтроля: контроль массы тела, АД, пульса, распознавание симптомов и нестабильности клинического состояния и др., направленных на заботу о собственном здоровье.

Образование пациента не является решающим при определении приверженности лечению, но, тем не менее, пациенты могут только в том случае быть привержены терапии, когда у них имеется хотя бы минимальный уровень знаний относительно заболевания и соблюдения его режима.

В связи с высокой актуальностью проблемы приверженности лечению в последние годы предложены пути ее повышения (табл. 20.3) и разработаны подходы к ее оценке.

Таблица 20.3. Пути повышения приверженности к лечению

Обучение пациента	Предоставление пациенту достаточных знаний о заболевании, режиме приема препаратов, о важности приема препаратов и соблюдении немедикаментозного режима
Структурированное длительное наблюдение за пациентом	Постоянное наблюдение пациента с фиксированными визитами к врачу (например, в начале терапии, через 1, 3 и 6 мес и т.д.)
Программы междисциплинарного подхода (возможно обучение среднего медицинского персонала под руководством врача)	Специально обученный средний медицинский персонал в качестве основного связующего звена с пациентом
Телемониторинг приема лекарственных препаратов	Информация о приеме/пропуске лекарственного препарата/ несоответствующих дозировок может использоваться для необходимости вмешательства с целью улучшения приверженности

Важнейшими условиями повышения приверженности лечению являются упрощение режима лекарственной терапии и минимизация побочных эффектов:

а) применение фиксированных комбинаций;

б) использование больших упаковок лекарств;

в) использование таблеток, удобных для деления;

г) использование таблетниц;

д) снижение стоимости препарата.

Применение *фиксированных комбинаций* лекарственных препаратов имеет ряд значимых преимуществ по сравнению со свободными комбинациям, а именно: простота применения, терапевтическая эффективность, возможность использовать

более низкие дозы препаратов. Повышает приверженность лечению увеличение количества таблеток или капсул в одной лекарственной упаковке.

Использование *делимых таблеток* помогает больному не чувствовать дискомфорт в период подбора дозы препарата, а также пациентам, испытывающим сложности при глотании таблеток.

Таблетницы помогают распределить разные медикаменты, не забывать их принимать в нужное время. Применение таблетниц очень удобно в домашних условиях, на работе, в поездках, а также в больничных условиях. *Простые таблетницы* имеют разделение на дни недели и время суток (утро, день, вечер, ночь), имеют выдвигающийся корпус и отдельно открывающиеся дни. Для удобства слепых и слабовидящих людей на крышке может находиться шрифт Брайля. *Электронные таблетницы* показали свою эффективность не только в плане напоминания пациенту о приеме препарата, но и в плане оценки приверженности терапии.

Стоимость препаратов может явиться причиной для прерывания приема препаратов. С другой стороны - больные, осознанно настроенные на лечение, понимающие необходимость регулярного приема назначенных препаратов, будут покупать лекарства, независимо от их стоимости.

Одним из важных психологических факторов, влияющих на приверженность лечению, является готовность человека к изменениям в образе жизни, поведении, соблюдении рекомендаций врача, чтобы стать полноправным участником лечения.
Факторы, играющие положительную роль в повышении приверженности лечению:

■ разговор с врачом;

■ повышение уровня знаний больного о заболевании и влиянии не только лечения на его течение, но и самого заболевания

на самочувствие больного и прогноз жизни;

■ вовлечение больного в принятие решения о лечении, в самостоятельный контроль уровня АД, массы тела или суточного диуреза дома;

■ четкие письменные инструкции по приему лекарственной терапии со стороны лечащего врача;

■ посещение школ здоровья, информированность родственников (с согласия пациента), поощрение немедикаментозной терапии, в частности, изменения образа жизни.

Главная роль в повышении приверженности лечению отводится лечащему врачу, поскольку именно врач может и должен проинформировать пациента о заболевании, его последствиях и осложнениях, целях и методах лечения, мотивируя его на регулярное выполнение всех рекомендаций и сотрудничество с врачом. Именно с личностью врача связывают эффекты плацебо и ноцебо (от лат. *nocebo* - «я поврежу») - положительного и отрицательного эффектов «препарата-пустышки», объяснение которым изучается в наши дни.

Важно, чтобы врачи-терапевты (врачи общей практики) контролировали состояние больных в течение первого года назначения препаратов, вследствие раннего риска прекращения их приема. Первый визит после выписки из стационара и повторный осмотр через месяц также играют ключевую роль в дальнейшей приверженности терапии. Для повышения приверженности лечению необходимо постоянное наблюдение за пациентами, независимо от условий, в которых они находятся (наблюдение по месту жительства или в специализированной клинике). Выполнение этой цели возможно при наличии *преемственности* между госпитальным и

амбулаторным этапом ведения пациента в тесном сотрудничестве врачей разных специальностей (междисциплинарный подход).

В случаях неэффективности предписанных препаратов врачу следует всегда сначала исключить возможность неприверженности лечению. В дальнейшем, с целью повышения приверженности лечению, необходимо установить цель лечения, приспособить терапию к нуждам больного с учетом наличия сопутствующей патологии, возраста, семейного положения, социального статуса, разделить с больным ответственность за прием лекарств и обратить внимание на его распорядок дня.

Литература

1. *Sabate E. Adherence to Long-Term Therapies: Evidence for Action. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2003.*

Дополнительные иллюстрации

Рис. 6.3. 11 звеньев патогенеза сахарного диабета 2 типа

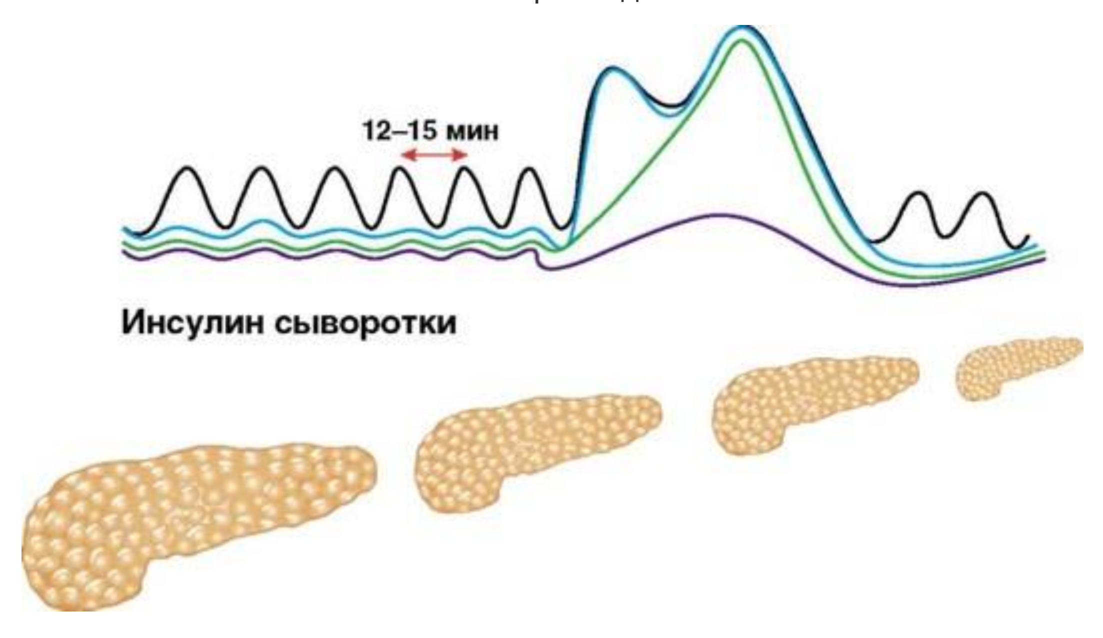


Рис. 6.4. Эволюция дисфункции β-клеток

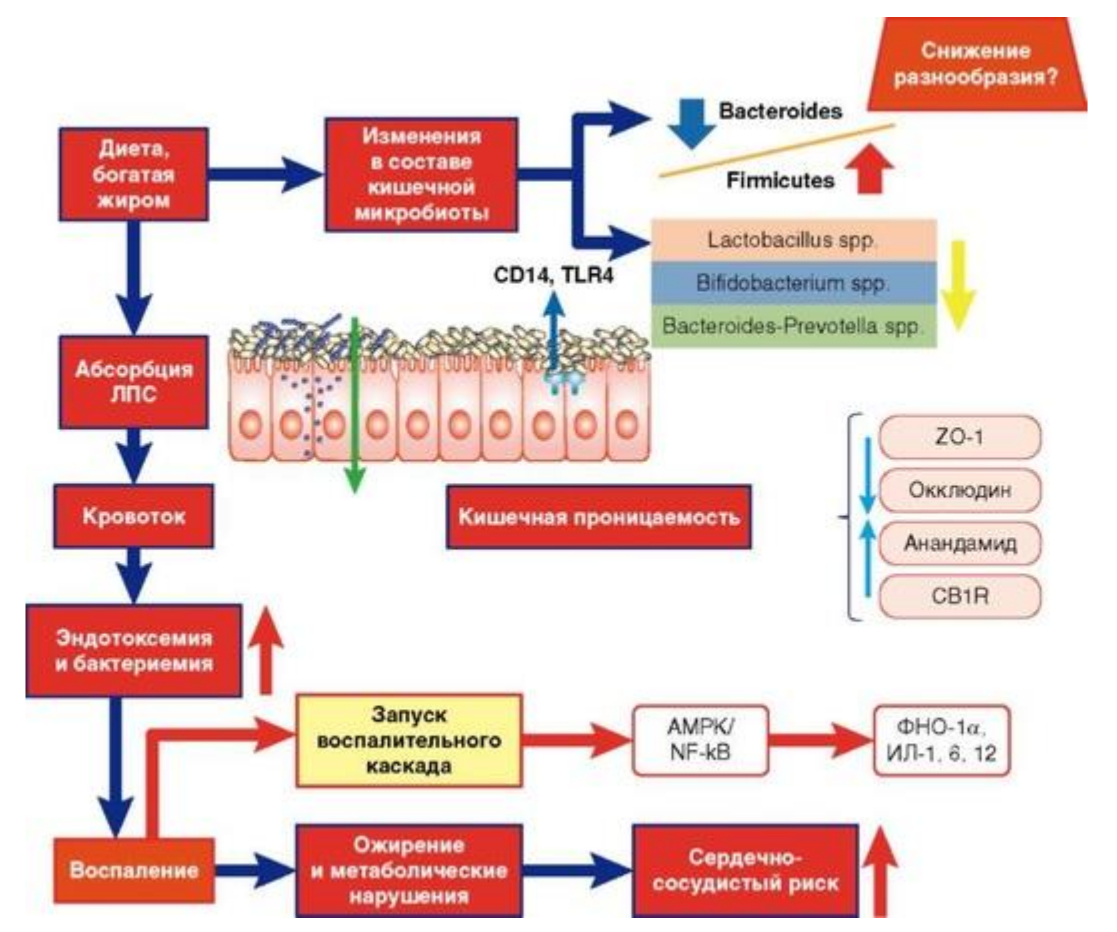


Рис. 6.8. Роль кишечной микробиоты в развитии ожирения и его осложнений. AMPK (Adenosine monophosphate-activated protein kinase) - аденозинмонофосфатактивируемая протеинкиназа; CB1R - каннабиноидный рецептор; CD14 - мембранный гликозилфосфатидилинозитол-связанный белок, компонент рецепторного комплекса CD14/TLR4/MD2, распознающего липополисахарид; NF-кВ - ядерный фактор каппабета; ZO-1 (Zonula occludens protein-1); окклюдин - белок, обеспечивающий плотные межклеточные контакты; ИЛ - интерлейкин; ЛПС - липополисахариды